

190
Lans Medical Library
UNIVERSITÉ DE GENÈVE — FACULTÉ DE MÉDECINE
CLINIQUE MÉDICALE : PROFESSEUR D^r MAURICE ROCH

Les Polyglobulies

THÈSE

PRÉSENTÉE A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE L'UNIVERSITÉ DE GENÈVE
POUR L'OBTENTION DU GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Marguerite BELART

Olten (SOLEURE)

GENÈVE

IMPRIMERIE DE " LA TRIBUNE DE GENÈVE "

1931

Thèse N° 1364

UNIVERSITÉ DE GENÈVE — FACULTÉ DE MÉDECINE
CLINIQUE MÉDICALE : PROFESSEUR D^r MAURICE ROCH

Les Polyglobulies

THÈSE

PRÉSENTÉE A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE L'UNIVERSITÉ DE GENÈVE
POUR L'OBTENTION DU GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Marguerite BELART

Olten (SOLEURE)

GENÈVE

IMPRIMERIE DE " LA TRIBUNE DE GENÈVE "

1931

Thèse N^o 1364

La Faculté de Médecine, sur le préavis favorable de Monsieur le Professeur Maurice ROCH, autorise l'impression de la présente thèse, sans prétendre, par là, émettre d'opinion sur les propositions qui y sont énoncées.

Genève, le 28 mars 1931.

Le Doyen :
Prof. D^r BUJARD.

*A mes parents,
en témoignage d'affection
et de reconnaissance*

Nous tenons à exprimer notre respectueuse reconnaissance à M. le Professeur ROCH pour la bienveillance qu'il nous a témoignée au cours de notre travail.

Nous remercions de même très cordialement M. le Dr Wohlers, chef de clinique, pour ses conseils et son aide précieuse.

HISTORIQUE

La maladie de Vaquez qu'on décrit aussi souvent sous le nom d'érythrémie, polycytémie ou polyglobulie essentielle, fut décrite pour la première fois en 1892 par Vaquez. Cet auteur apporta à la Société de Biologie de Paris, l'observation d'un homme de 40 ans, présentant une coloration rouge-violacée des téguments, une augmentation du chiffre des globules rouges et du taux de l'hémoglobine, une splénomégalie et une hépatomégalie. L'étude clinique de ce syndrome fut complétée en 1903 par deux mémoires importants d'Osler et de Türk qui résument onze nouvelles observations. En 1905, Parker Weber et Waston démontrèrent les premiers un substratum anatomique de la maladie, c'est-à-dire l'état foetal et la moelle osseuse. Parmi les travaux des vingt dernières années, il faut citer ceux de Gaisböck, Hirschfeld, Weintraud, Senator, Vaquez, Mosse, Laubry, Mouquin, la thèse de Lutembacher publiée en 1912, et bien d'autres.

Nous distinguons deux grands groupes de polyglobulie :

A. Celles dont la cause est connue et qui peuvent disparaître quand cette cause cesse d'exister, ce sont les fausses polyglobulies ou polyglobulies relatives.

B. Celles dont l'étiologie jusqu'à l'heure actuelle est assez controversée, les polyglobulies vraies ou les polyglobulies absolues.

A. **Les fausses polyglobulies**, ou polyglobulies relatives tiennent à une simple concentration du sang par le passage

du plasma sanguin dans les tissus. Il ne s'agit pas d'une réelle augmentation du nombre des globules rouges. Dans ce groupe rentrent :

1. *Les polyglobulies par perte de liquide.*

- a) La polyglobulie qui suit les sueurs profuses.
- b) » » des colériques à la période algide.
- c) » » par forte diurèse.
- d) » » qui suit la ponction d'ascite.
- e) » » qui apparaît au cours des vomissements incoercibles de la grossesse.
- f) » » vue dans des cas de sténose pylorique.
- g) » » des tropiques, est probablement aussi due à une perte de liquide.
- h) » » observée dans des cas de dégénérescence aiguë jaune du foie (Umber. Weigeldt).

rentre probablement aussi dans cette catégorie et est à rattacher à un épaissement du sang.

2. *La polyglobulie symptomatique ou par stase.* Les polyglobulies peuvent en effet n'être que purement locales dans les cas de stase dans une région circonscrite. On a prétendu que dans des cas d'hémiplégie on compterait des chiffres globulaires plus élevés du côté paralysé, que du côté sain (Toenieszen). Bieger, en 1928, rapporte à la Société Médicale de Bochum, un cas de ce genre : il trouvait chez un malade une polyglobulie causée par une tumeur médiastinale bien visible à la radiographie. Celle-ci comprimait la veine cave supérieure. De cette manière prit naissance une forte érythrose de la face et des parties supérieures de la poitrine.

Ces fausses polyglobulies se distinguent nettement des polyglobulies vraies par leur pronostic relativement bénin, et parce que, histologiquement, on ne trouve aucune modification appréciable.

B. Parmi les **polyglobulies vraies ou absolues**, nous distinguons deux grandes catégories.

1. Les polyglobulies vraies, de cause connue, auxquelles Hirschfeld a donné le nom d'érythrocytoses et qui sont l'homologue de la simple leucocytose.

2. Les polyglobulies vraies, de cause inconnue, que Türk a dénommées érythémies (nom d'ailleurs discuté) par analogie avec la leucémie.

Les érythrocytoses.

Elles sont dues à un phénomène de compensation créé par une insuffisance de l'hématose dans lequel il se fait, par réaction de défense, une surproduction de globules rouges. La cause est connue dans l'érythrocytose et la durée de la polybulie en dépend. Les chiffres des globules rouges atteignent d'ordinaire des degrés moins élevés que dans l'érythémie. Le diamètre globulaire est augmenté dans les érythrocytoses tandis qu'il ne l'est pas dans l'érythémie. On constate l'érythrocytose dans :

1. Les affections cardiaques :

- a) congénitales.
- b) plus rarement acquises.

2. Les affections pulmonaires :

- a) bronchite chronique avec acystolie ;
- b) sténose des voies respiratoires supérieures.
(Dans un cas de sténose pulmonaire Weber et Dorner ont trouvé une polyglobulie avec pléthore)
- c) pneumothorax ;
- e) emphysème.

3. Un grand groupe d'érythrocytoses est représenté par la polyglobulie des altitudes ; elle est due à un processus adaptif. La perméabilité pulmonaire à l'oxygène étant diminuée, le sang agit par sa fonction respiratoire comme élément de suppléance. Jacquet et Suter ont trouvé chez des lapins, à Davos, non seulement une polyglobulie, mais en même temps une pléthore.

4. On trouve des érythrocytoses dans des conditions physiologiques.

- a) Les nouveau-nés présentent souvent des chiffres globulaires très élevés.
- b) D'après Hammer, Kiril et Schlesinger, on trouve aussi une augmentation du chiffre des érythr. chez les vieillards.
- c) Particulièrement intéressante est l'observation de Pölz qui trouvait une polyglobulie chez des femmes bien portantes à la période pré-menstruelle.
- d) D'après Vierordt et Häberlin on trouve une polycythémie chez les animaux pendant leur sommeil d'hiver.
- e) D'après Senator on a vu apparaître une polyglobulie après des repas copieux.
- f) Häberlin a trouvé une polyglobulie dans le climat maritime.

5. Beaucoup d'érythrocytoses doivent leur genèse à l'action de divers poisons. Ces polyglobulies toxiques peuvent être provoquées sous l'action de :

a) Poisons chimiques, tels que le phosphore, le radium, l'arsenic, l'oxyde de carbone, la cantharide, l'acétanhydride et des poisons hémolisants divers qui provoquent tous, à un certain moment de leur action, une polyglobuline le plus souvent passagère par une réaction médulaire de défense qui dépasse le but.

b) Poisons microbiens : on trouve, en effet, quelquefois une polyglobulie dans la tuberculose, la syphilis, le paludisme, maladies qui, habituellement, exercent une action déglobulisante. mais qui peuvent avoir un effet inverse aboutissant à une polyglobulie. Gaisböck a trouvé une polyglobulie dans l'influenza et la tuberculose miliaire. Stäubli et da Costa dans la trichinose ; Schneider, dans la malaria ; Türk et Cantley, dans la néphrite chronique interstitielle ; Pappenheim, dans la neurasthénie.

6. On peut, après des pertes sanguines intenses, par exemple dans l'hémiophilie, le scorbut ou l'hématurie paroxysmique (Pel), arriver par surcompensation à une polyglobulie. Il a été prouvé que dans le sang d'animaux anémisés par des saignées répétées, il se forme des substances qui stimulent l'hématopoïèse.

MALADIE DE VAQUEZ OU ERYTHRÉMIE

La maladie de Vaquez ou érythrémie se développe d'une manière insidieuse et avec la plus grande fréquence à l'âge moyen, d'après Eppinger, avec préférence entre 40 et 50 ans. On l'observe plus rarement chez la femme que chez l'homme.

Existe-t-il des cas congénitaux?

Dans les observations d'Ambard et Fiessinger, l'érythrose apparut à la naissance, puis disparaissait pendant toute la vie génitale de la malade, pour réapparaître lors de la ménopause. La polyglobulie, d'ailleurs, était peu considérable, mais permanente. Les formes congénitales ne se réveilleraient souvent que vers l'âge de 20 ans. Dans l'observation de Lyonnet, Gallevardin et Gravier, l'érythrémie a débuté dans l'enfance. Curshmann dit : « Les cas familiaux commençant dans la première jeunesse ne paraissent pas être rares ; ils peuvent rester à l'état de latence pendant des dizaines d'années. Dans des familles polyglobuliques, il y a des cas qui restent à l'état fruste pendant toute leur vie et qui n'évoluent pas d'une manière progressive. La forme mégalosplénique paraît être plus fréquemment familiale que la forme hypertonique ». Kretschner décrit une polycytémie familiale chez trois enfants de 5, 7 et 7 ans sans splénomégalie importante. Signoretti et Wieland, eux aussi, ont décrit des cas familiaux de maladie de Vaquez. Kœhler a vu, chez trois enfants de la même famille, les syndromes sanguins suivants : deux frères étaient atteints d'érythroleucémie avec splénomégalie, et une sœur souffrait d'anémie pernicieuse. Engenlking est arrivé à dresser l'arbre généalogique complet d'une famille polyglobulique. Doll et Rothschild relatent aussi l'apparition familiale de la polycytémie vraie.

Par l'association fréquente d'une érythrémie avec une hypertension constante, on a été amené à isoler ces cas de la maladie de Vaquez, et on a coutume de désigner sous le nom de **maladie de Gaissböck** une polyglobulie sans splénomégalie avec hypertension, hypertrophie du cœur gauche, avec ou sans bruit de galop. Or, on a vu au cours d'une maladie de Vaquez de fortes variations de pression chez le même individu. Aussi Gülke Hans a rapporté deux cas de polyglobulie qui malgré une splénomégalie considérable montraient une forte hypertension ; d'autres cas analogues ont été décrits. D'ailleurs les symptômes hématologiques et cliniques sont les mêmes, aussi bien dans la maladie de Vaquez type, que dans

la forme isolée sous le nom de maladie de Gaisböck. Donc le syndrome de Gaisböck n'est pas nettement opposé à celui de l'érythémie. Il existe tous les intermédiaires entre les deux types cliniques. Les formes mixtes avec polyglobulie, splénomégalie et hypertension sont même sensiblement plus fréquentes que celles où l'on trouve l'hypertonie sans splénomégalie. Il semble, comme beaucoup d'auteurs le soutiennent (Vaquez, Orłowsky, Naegeli, etc.), que l'hypertension ne soit pas suffisante pour créer une entité nosologique nouvelle. Il s'agit probablement d'une simple coïncidence, d'une érythémie observée chez des sujets hypertendus. D'après Eppinger, il s'agirait d'une combinaison de polycytémie avec néphrocirrhose artériosclérotique. Donc, les rapports de l'hypertension artérielle avec la polyglobulie, de la maladie de Gaisböck avec l'érythémie, sont encore discutés.

Mossé a décrit une autre forme spéciale de la maladie de Vaquez, c'est-à-dire une polycythémie avec splénomégalie, ictère urobilinique et cirrhose hépatique. Il s'agirait là simplement d'un stade de la maladie de Vaquez avec une atteinte du foie, et destruction sanguine particulièrement intense. L'association de la maladie de Vaquez avec un ictère a d'ailleurs déjà été signalée en 1902 par Saundby et Russel, en 1904 par Türk. Dans l'observation de Guinon, Rist et Simon en 1904, il s'agit d'un ictère acholurique avec splénomégalie et polyglobulie.

SYMPTOMATOLOGIE

Le début de la maladie est souvent méconnu à cause de la diversité des symptômes précoces qui, ordinairement, n'ont rien de caractéristique. Ces symptômes sont souvent de nature nerveuse : asthénie, céphalées, vertiges. D'autre part, on note des troubles digestifs incertains : vagues douleurs et pesanteur dans l'abdomen, surtout dans les régions hépatique et splénique. D'autre part, les douleurs abdominales peuvent parfois se montrer sous forme paroxystique. Beaucoup de polyglobuliques, en pleine santé apparente, font brusquement de multiples petites hémorragies ou une hémorragie abondante, d'allure grave. Nous avons par exemple observé un malade qui, sans malaise préalable, fit subitement une hématomérose abondante qui ne s'est pas répétée et n'a entraîné aucune suite fâcheuse. Un autre de nos malades faisait chaque matin de petites épistaxis.

A la période d'état, c'est la coloration de la peau qui attire tout de suite l'attention et fait soupçonner la maladie. Le polyglobulique a habituellement un aspect « enluminé », un teint fleuri, haut en couleur, de teinte vermeille qui varie du rouge pourpre au rouge bleuâtre et cette apparence floride s'oppose souvent à la maigreur du sujet. Si on regarde de près on voit sous cette peau se dessiner de fines veines dilatées. Cette coloration toute particulière de la peau, appelée *érythrose*, a été magistralement décrite par Lutembacher :

« Sur les téguments, l'érythrose s'observe surtout sur la face, les extrémités des membres, là où la peau est la plus transparente et la plus richement vascularisée. A la face la rougeur est le plus marquée sur le front, le nez, les pommettes ; on l'observe plus rarement sur le cou, la nuque, le cuir chevelu, elle est souvent très intense au niveau des pieds et des mains. Le thorax, le ventre, les bras, la partie supérieure des cuisses peuvent conserver leur blancheur normale qui tranche d'autant plus nettement sur les parties érythrosées. Cependant, dans certaines formes, la teinte se généralise, tout en restant plus marquée dans les premières régions. C'est particulièrement au niveau de la muqueuse de la bouche et du pharynx que cette rougeur anormale attire l'attention. Si on éverse les paupières, on est frappé de leur teinte vineuse. Les lèvres, et surtout la langue ont un aspect très spécial, sur celles-ci les papilles sont proéminentes, rouges, écarlates, sur le fond violet, l'érythrose est surtout marqué sur les bords et la pointe. Les conjonctives présentent une injection intense, les vaisseaux sont rouges, turgescents, donnant l'aspect d'une conjonctivite chronique. On observe d'ailleurs des troubles fonctionnels tels que photophobie, larmoiement, picotements et beaucoup de ces malades sont soignés pour conjonctivite rhumatismale ».

L'intensité de l'érythrose n'est d'ailleurs pas fatalement en rapport avec le degré de la polyglobulie, d'ordinaire évidente, elle peut pourtant manquer, et Stern, Christian, Brill et Parkes Weber transmettent l'observation de polyglobuliques pâles. Enfin, l'aspect d'un seul malade peut varier dans les différents stades de l'évolution de l'érythémie. Vaquez rapporte un cas d'érythrose intermittente, apparaissant seulement quand le malade fait un effort, ou lors d'un accès de toux, malgré un taux de globules rouges allant de 6 à 7 millions.

A la période d'état l'érythrose est ordinairement nette, mais elle peut manquer au début, lorsqu'il existe déjà une

importante splénomégalie. Souvent les malades sont faussement pris pour des alcooliques. La teinte de l'érythrose peut varier sous l'effet d'excitation mentale, du froid, etc. Peu à peu, à la suite de la stase prolongée, la cyanose tend à remplacer l'érythrose, les téguments s'altèrent, on peut voir apparaître une pigmentation bronzée, qui est probablement le résultat de petites hémorragies cutanées, et qui donnent à la peau une teinte sale. Les capillaires sont ectasiés, même les veines sont souvent distendues et peuvent présenter des dilatations ampullaires. Cet état variqueux peut être général et n'est pas à confondre avec les varices des membres inférieurs. Les doigts sont quelquefois aplatis, élargis à leur extrémité, ressemblant aux doigts hippocratiques.

On peut trouver des suffusions sanguines au niveau des conjonctives et des muqueuses, des hémorragies en masse peuvent se produire sur la peau elle-même. Dans quelques cas des éruptions cutanées viennent s'ajouter au tableau clinique : éczéma, éruptions prurigineuses et urticariennes polymorphes (Pick et Kasulzon), éléments papulo-nécrotiques simulant des tuberculides (Lutembacher), escarres sèches ou phlycténoïdes résultant des thromboses vasculaires.

Nous avons observé chez un de nos malades une éruption papuleuse au début, pustuleuse ensuite évoluant en quinze jours sans démangeaisons, se répétant trois fois au cours de trois mois et toujours localisée sur la partie supérieure du thorax et nulle part ailleurs. Höglér insiste sur la fréquence relative d'éruptions urticariennes qu'il rapproche de celles vues dans les leucémies et qu'il explique par la formation de foyers érythropoïétiques dans la peau. On a en outre fréquemment observé, au niveau de la peau, de petits naevi angiomateux. Dans quelques cas on a vu du dermatographisme. Vaquez et Türk d'ailleurs ont noté une excitabilité vasomotrice exagérée. Leonardo d'Antona a observé des cas de maladie et Vaquez présentant des troubles trophiques et vasomoteurs simulant le tableau d'une maladie de Raynaud et qui avaient été améliorés par la roentgenthérapie. En 1927, Uhlmann a rapporté à la Société des Médecins de Vienne, le cas d'une polyglobulie présentant une tuméfaction diffuse des deux jambes. Il ne s'agissait pas d'un œdème, mais d'une tuméfaction dure, scléreuse, qui rappelait la sclérodermie. On notait des deux côtés, dans cette peau tuméfiée, des processus d'épaississement. Uhlmann met ces altérations en rapport avec l'état sanguin.

Etat général. — La température du corps a été trouvée basse dans beaucoup de cas, d'une manière continue, au-dessous de 37°, aux environs de 36° avec des oscillations quotidiennes, entre 36,4 et 36,8 (Hirschfeld et Stern). Senator explique ce fait par une déperdition plus considérable de chaleur à cause du ralentissement du courant sanguin.

L'état général peut rester relativement bon pendant une assez longue période. Dans la maladie de Vaquez, les sujets sont habituellement maigres, et l'érythrémie paraît être rare chez les vrais obèses.

Troubles oculaires. — Asher parle d'un « fundus polycythæmicus », tellement l'aspect du fond de l'œil est pathognomonique. Cet aspect typique a souvent permis de dépister un maladie de Vaquez méconnue. Les vaisseaux centraux sortent de la papille, doublant quelquefois le volume de leur calibre habituel, et présentent une coloration foncée. On voit beaucoup de vaisseaux qui à l'état normal sont invisibles. Les vaisseaux, très dilatés, et gorgés de sang, écartent les fibres du nerf optique et donnent de sorte l'aspect d'une papille par stase. Les veines sont souvent sinueuses.

Tube digestif. — L'hypérémie et la pléthore viscérale peuvent simuler diverses affections intestinales. On peut avoir : a) une simple stase viscérale avec tout un cortège de symptômes dépendant d'elle. b) des hémorragies gastro-intestinales, et c) des thromboses du réseau porte ou des veines mésentériques.

Comme nous l'avons vu, la maladie débute souvent par des symptômes digestifs : on note de l'anorexie, de la soif vive, des digestions lentes et pénibles avec ballonnement du ventre et pesanteur. Fréquentes sont les indigestions, les vomissements sans relation avec les repas. Les troubles sécrétoires provoqués par l'hypérémie d'un côté, la splénomégalie souvent considérable qui peut faire obstacle à la circulation intestinale, d'autre part, peuvent être la cause d'une constipation souvent opiniâtre. Des crises de vomissements accompagnés de vertiges et des diarrhées profuses ont été notées. Les hémorragies gastro-intestinales sont souvent d'abondance inquiétante. Les thromboses des vaisseaux abdominaux peuvent provoquer des états aigus et angoissants et simuler des affections très diverses. Nous y reviendrons en parlant des hémorragies, et des thromboses en particulier. Dans un assez grand nombre

de cas on voit réalisé un tableau d'ulcères gastrique ou duodénal. Les rapports de ces ulcères avec l'état polyglobulique du sang, sont d'explication difficile et ont donné lieu à des hypothèses très diverses.

Appareil respiratoire. — Les cordes vocales apparaissent dans le laryngoscope comme des bandelettes rouge viande. Il y a souvent enrouement. Très fréquentes sont les bronchites. Une dyspnée d'une plus ou moins forte intensité, constante, ou survenant par crises, est très fréquemment notée. Le cliché roentgenologique démontre très bien les vaisseaux fortement dilatés et remplis de sang.

Appareil circulatoire. — Contrairement à ce qu'on pourrait attendre, l'érythémie avec sa pléthore et l'augmentation de la viscosité du sang, n'entraîne pas une élévation de la pression, ni l'hypertrophie du cœur gauche. Au contraire, dans la plupart des cas, la tension reste normale, le cœur ne présente pas d'augmentation de volume. Lommel cherche à expliquer ce fait par la dilatation des petits vaisseaux. Pour Lutembacher, c'est une preuve qu'il n'existe aucun rapport entre l'hypertension et la polyglobulie, mais une simple coïncidence. On a trouvé la pression artérielle normale dans des cas où le nombre des globules rouges et la viscosité du sang étaient fortement augmentés. Ainsi Vaquez et Mouquin communiquent l'observation d'un malade avec un chiffre de globules rouges de 14 millions, et une viscosité sanguine considérable et chez lequel la pression artérielle ne fut trouvée que de 140 mm de mercure.

En ce qui concerne les vaisseaux périphériques, il existe des formes de prédominance artérielle dans lesquelles des lésions d'artériosclérose peuvent entraîner un syndrome de claudication intermittente et la gangrène des extrémités. Stricker et Bicart prétendent même qu'une polyglobulie au-dessus de 5 millions serait la règle dans les polyarthérites juvéniles du type Buerger, et dans certaines oblitérations multiples préséniles d'origine inconnue. Cette polyglobulie manquerait par contre dans les artérites à étiologie connue et ne s'observerait que dans les cas pour lesquels la notion étiologique nous échappe. Les deux auteurs se posent la question : la polyglobulie produit-elle une modification sanguine initiale, laquelle entre autre conditionnerait la tendance aux coagulations intravasculaires, ou l'augmentation des éléments rouges

n'est-elle pas la conséquence et la traduction de l'état pathologique créé par les oblitérations.

Appareil urinaire. — Stern insiste sur la fréquence de l'albuminurie dans l'érythémie. Celle-ci est une suite de troubles circulatoires, elle est inégale et intermittente, souvent très abondante, quelquefois avec apparition de cylindres ; ce qui la caractérise, c'est son début brusque. Vaquez signale, dans sa première observation, au cours de crises paroxystiques, des douleurs lombaires violentes, se terminant par une hématurie persistant quatre à six jours. Or, dans beaucoup de cas l'examen des urines est tout à fait normal : l'augmentation de l'urobiline et de l'urobilinogène dans l'urine a été décrite par Weber, Watson, Türk, Lommel, Lœw, Popper et Retzlaff, mais manque dans la plupart des observations. Quelquefois on a trouvé une proportion augmentée de fer dans les urines (Abeles, Gordon).

Appareil genital. — Chez les femmes, les règles sont souvent irrégulières. Nous avons nous-même observé une aménorrhée durant trois ans et nous avons vu réapparaître la menstruation régulière après un traitement prolongé à la phénylhydrazine, lequel avait amené une baisse de globules rouges, voisine de leur taux normal. Une autre malade souffre de ne plus voir apparaître ses règles depuis cinq mois, parce qu'elle ressent un soulagement de ses symptômes subjectifs pendant les pertes de sang mensuelles.

Système nerveux. — On a observé dans l'érythémie des symptômes nerveux d'intensité et de nature très différentes. Fréquentes sont les bouffées de chaleur, les céphalées, les migraines qui peuvent revêtir le type de la migraine ophtalmique avec scotome (comme dans le cas décrit par Köster). Beaucoup de malades souffrent de crises de vertiges, du type de Ménière, avec bourdonnements et sifflements dans l'oreille, sensations de titubation, vomissements sans évanouissements. D'autres se plaignent d'une fatigabilité rapide, d'une asthénie prononcée, d'une lassitude générale ou d'un affaiblissement progressif. On peut voir à côté d'une tendance au sommeil, des états d'insomnie, des évanouissements, ainsi que tout le cortège des troubles neurasthéniques. Le psychisme est souvent plus ou moins touché, les malades changent de caractère, montrent une irritabilité insolite et une dépression générale.

Un jeune malade se montrait sérieusement préoccupé par la variabilité de ses humeurs : un autre, connu auparavant par son entourage comme étant de naturel gai, se montrait déprimé, fondait facilement en larmes et n'espérait plus rien de la vie, et il m'avouait lui-même ne pas trouver une raison qui pouvait expliquer cet état d'accablement.

Böttner a trouvé une augmentation de la pression du liquide céphalo-rachidien et il croit pouvoir rattacher une grande partie de ces symptômes nerveux à cet état pathologique.

La stase des érythrocytes augmentés de nombre dans les capillaires, peut donner lieu à des processus thrombotiques au niveau du cerveau, et entraîner des foyers de ramollissement cérébral avec une symptomatologie dépendant de la localisation de ces foyers de destruction de la substance cérébrale. Gluck a vu un homme de 52 ans, atteint d'érythrémie, présenter une hémiparésie gauche, avec paresthésie de la main gauche, apathie et troubles graves de la mémoire. Ces symptômes d'ailleurs étaient bien sous la dépendance de l'érythrémie, puisque la radiothérapie des os longs et les saignées n'entraînèrent pas seulement une amélioration dans le status sanguin, mais aussi une diminution des symptômes nerveux. Nous avons actuellement un malade en observation qui, avec une forte érythrémie (11 millions), présente une hémiplegie gauche qui s'est établie peu à peu, ce qui parle en faveur d'une thrombose cérébrale. On note chez ce malade, à côté de l'hémiplegie, une certaine somnolence, et du pleurer spasmodique. Brandl Richard rapporte deux cas de polyglobulie avec hémiplegie. Dans d'autres cas il a noté les symptômes nerveux suivants : céphalées, vertiges, tremblements, Babinski faible, chez quelques malades des accès de nature épileptoïde avec morsure de la langue. Brockbank et Thomas William communiquent les observations de cinquante polyglobuliques dont trente-trois se plaignent de céphalées ; douze de ces malades ont été observés plus spécialement. On notait : atrophie du nerf optique, hémianopsie, hémiplegie, nystagmus, syndromes de la maladie de Wilson, troubles de la parole, dépression, névralgies, maladie de Raynaud. Des troubles vaso-moteurs et trophiques ressemblant à ceux de la maladie de Raynaud ont d'ailleurs été décrits par d'autres auteurs, par exemple par Leonardo d'Antona. Crosetti a observé un cas de polycythémie vraie associée à une forme d'atrophie musculaire du type Charcot Marie. On relève fréquemment dans la littérature, l'association de la polyglobulie avec des maladies

dégénératives héréditaires. Ceci amène Crosetti à insister sur l'importance des facteurs constitutionnels dans l'étiologie de la maladie. Doll et Rothchild ont observé l'association de la polycythémie avec la chorée de Huntington. Oeller a observé deux cas de polyglobulie associée à une maladie de Parkinson.

Symptômes douloureux. — Les douleurs sont ordinairement localisées aux extrémités et surtout au gros orteil, mais elles peuvent aussi se généraliser et atteindre surtout les articulations, de sorte qu'on a souvent posé le diagnostic erroné de rhumatisme articulaire aigu, ou d'arthrite infectieuse. Ces douleurs se rapprochent par leur caractère de l'érythromélagie, ou maladie de Wein-Mitchell, caractérisée d'après Brocq : 1) par un gonflement douloureux ou unilatéral des extrémités, avec algésie et paresthésie, par de l'hyperhydrose ; 2) par des phénomènes de vaso-dilatation se traduisant par de la rougeur et survenant par crises. Lutembacher les décrit de la façon suivante :

« Les douleurs s'installent brusquement, sans raison apparente, par accès et disparaissent de même. Dans les formes localisées, elles siègent surtout aux extrémités inférieures, avant tout dans le gros orteil du pied droit. Ce sont des douleurs très intenses, pénibles, rendant le sommeil impossible, exacerbées par le repos, la position allongée, la chaleur du lit ; elles sont plutôt calmées par la marche, par la station debout. Souvent les manifestations douloureuses sont moins localisées et plus intenses. Les orteils, les jambes, les genoux, sont pris. La douleur est de caractère térébrant, puis irradiant dans tout le membre, sous forme d'éclairs névralgiques et fulgurants, entraînant des souffrances intolérables. Après l'accès douloureux, qui comprend plusieurs crises répétées, survient un gonflement brun-rougeâtre, dont les jointures sont tuméfiées et luisantes, puis apparaissent des taches purpuriques, des ecchymoses à dimension non inférieure à celle d'une pièce de un franc. Des éruptions purpuriques se répètent ainsi par poussées. Le processus peut devenir plus intense encore. Les ecchymoses peuvent se transformer en escarrification superficielle, puis il se forme une dépression au milieu plus foncée qu'à la périphérie, noire comme un pinçon, qui dure huit à dix jours et fait place à une petite croûte masquant une cicatrisation extrêmement lente. Cette croûte se détache au bout de plusieurs mois et peut laisser de véritables ulcérations n'ayant qu'une faible tendance à la cicatrisation. »

Vaquez et Mouquin ont pu calmer ces douleurs des jambes par l'antipyrine.

Des douleurs violentes peuvent apparaître brusquement dans la région splénique en rapport avec des infarctus de la rate. Les douleurs osseuses accusées par différents malades, dépendent, d'après Gaishöck, de l'hyperplasie de la moelle osseuse.

HÉMATOLOGIE

Globules rouges. — Le plus grand nombre d'érythrocytes a été trouvé par Köster, avec un chiffre de 13,6 millions. Habituellement on trouve des chiffres entre 7 et 10 millions. L'hémoglobine, elle aussi, est augmentée mais à un degré beaucoup moindre : les valeurs oscillent généralement entre 120 et 150 % d'hémoglobine, mesurée d'après la méthode de Sahli. La valeur globulaire est donc diminuée. L'augmentation de l'hémoglobine ne marche pas de pair avec la production des globules rouges. Köster, dans son cas de polyglobulie extrême a trouvé une valeur de 240 % d'hémoglobine. On trouve quelquefois de la polychromasie, des normoblastes, des microcytes, même de mégakoblastes, ce qui parle en faveur de l'hyperfonctionnement de la moelle osseuse. Le diamètre globulaire est normal ; cela sert de critère pour distinguer les polyglobulies primaires, des polyglobulies secondaires, les érythrémiés des érythrocytoses ; dans ces dernières le diamètre globulaire est augmenté, on ne trouve peu ou pas d'anisocytose, pas d'hématies à granulations vitales, ni basophiles. Les globules nucléés sont peu nombreux. La présence de mégakoblastes a été signalée à titre d'exception. Naegeli a trouvé des mégacariocytes dans le sang circulant, signe sûr d'une hyperactivité du système myéloïde. Le sang qui s'écoule d'une veine ou d'un district capillaire apparaît d'une couleur plus sombre que normalement, et il se coagule très rapidement. Son poids spécifique est à la limite supérieure (1050 à 1060) ou il la dépasse. Hirschfeld dit : « Des chiffres au-dessous de 6 millions d'érythrocytes ne sont guère attribuables à une polycythémie, sauf si ces chiffres sont comptés constamment. On peut, par contre, affirmer le diagnostic d'érythémie, si on trouve régulièrement un chiffre de globules rouges au-dessus de 6 millions, chez une femme déjà au-dessus de 5,500,000 érythrocytes ». Komorki et Witolel fixent le nombre physiologique des globules rouges chez un homme sain, de 5,5 à 6,6 millions, chez la femme de 5 à 6 millions. Mais habituellement ces chiffres sont considérés comme

anormalement hauts et attribués à une polyglobulie. Weintraud a observé le fait curieux que chez un polyglobulique le nombre des érythrocytes tomba au-dessous de la normale au cours d'une attaque de goutte. Ce qui caractérise essentiellement la polyglobulie vraie et la différencie au point de vue hémato-logique des polyglobulies secondaires d'une affection cardiaque ou pulmonaire, c'est le fait que les globules rouges, lancés dans la circulation, sont des éléments adultes et normaux.

Leucocytes. — L'action exagérée de la moelle se traduit aussi au niveau du sang blanc. On trouve très souvent une leucocytose et la formule leucocytaire montre une très forte neutrophilie, une lymphopénie, souvent une légère éosinophilie, et quelquefois des mastzellen. On a donc une prolifération élective des éléments myéloïdes aux dépens des cellules lymphoïdes. Les polynucléaires neutrophiles atteignent 79 à 85 %, les éosinophiles de 3 à 10 %. L'apparition de myélocytes dans le sang reste modérée : elle a été citée par Türk. Parfois la leucocytose n'est pas seulement permanente, mais progresse. Souvent la réaction myéloïde devient extrême et on arrive à érythémie subleucémique et on a même vu évoluer des érythremies en leucémies. Nous y reviendrons plus en détail en parlant de l'évolution de la maladie de Vaquez. Dans beaucoup de cas le nombre des leucocytes est normal, mais on peut trouver d'autre part des leucocytoses de 30 à 50.000 de globules blancs, sans complication quelconque.

Le chiffre des plaquettes sanguines reste, dans la règle, inchangé, mais on a trouvé des résultats très contradictoires. Quelques auteurs ont noté une augmentation des plaquettes sanguines. La plupart ont trouvé des chiffres normaux, et quelques-uns même une diminution des plaquettes. Nous avons trouvé dans une polyglobulie très prononcée, un chiffre normal de plaquettes sanguines. La coagulabilité du sang est augmentée, c'est-à-dire le temps de la coagulation est plus ou moins raccourci. Winter a fait beaucoup de recherches dans ce domaine et a trouvé que le temps demandé pour la coagulation complète est souvent réduit de moitié ou d'un tiers. Eppinger n'est pas si affirmatif et ne parle que de la fréquence du raccourcissement du temps de la coagulation. La densité et la viscosité du sang sont augmentées. Cette dernière a été trouvée sans exception très haute, dans quelques cas quadruplée. Le résidu sec du sang est sensiblement augmenté, de même le contenu du sang en fer.

Rate, foie et ganglions

En règle générale, la **rate** est beaucoup moins volumineuse que dans la leucémie myéloïde, elle n'envahit pour ainsi dire jamais la fosse iliaque ; elle dépasse généralement de 5 à 10 centimètre le rebord costal. La splénomégalie est très variable. Dans un cas de Saundby l'érythrose existait dix mois avant l'apparition d'une splénomégalie. La splénomégalie ne fait pas partie intégrante du syndrome, son absence est difficile à expliquer. Souvent elle apparaît d'une manière précoce avant l'érythrose et la polyglobulie. Elle est d'ailleurs sujette à des variations importantes ; elle peut même disparaître rapidement comme dans un cas de Weintrand. De grandes oscillations d'un examen à l'autre, même une disparition rapide surtout au début de l'affection, ou peu avant la mort, ont été observées. Par contre, si la sclérose a envahi l'organe, la splénomégalie persiste à un volume immuable. La rate est régulière, non bosselée, non douloureuse à la palpation. La tumeur de la rate cause des douleurs dans l'hypochondre gauche, ou simplement une sensation de pesanteur. Les douleurs et les tiraillements sont augmentés par la respiration. La tumeur augmente progressivement, à part les poussées congestives. Si les douleurs apparaissent subitement, et d'une manière intense, il faut penser à la possibilité d'un infarctus. La péricapnésie et les variations de grandeur de la rate se traduisent aussi par des douleurs dans l'hypochondre gauche. Des hémorragies graves dans le parenchyme splénique ont souvent entraîné la mort.

L'hépatomégalie est inconstante ; elle est de nature congestive. Ce n'est que plus tardivement que l'altération du parenchyme et la cirrhose se développent et modifient la forme du foie. La congestion du foie est bien différente de celle que l'on observe chez les cardiaques, car le foie ne présente ni poulx hépatique, ni battements, ni reflux hépato-jugulaire. D'autre part les tests de la valeur fonctionnelle du foie tendent à prouver qu'il n'y a pas de troubles de ces fonctions (Gordon, Ludin et Hollander).

L'hépatomégalie elle aussi est variable, elle est d'autant plus prononcée que l'érythrose est plus forte.

Les **ganglions lymphatiques** ne présentent pas d'altération dans leur structure.

Hémorragies et thromboses

Les *hémorragies* ne sont pas d'ordre dyscrasique, comme celles des anémies graves et des maladies hémorragiques, elles sont une conséquence mécanique de la polyglobulie et de l'hyperdistension des capillaires. Les vaisseaux étant trop remplis de sang, la paroi des plus petits vaisseaux ne résiste pas. Ces extravasations sanguines peuvent se montrer n'importe où. Au niveau de la peau, des hémorragies multiples et petites peuvent se produire, donnant lieu plus tard, comme nous l'avons vu, à une pigmentation bronzée ; on a aussi souvent observé des épistaxis. Chez une de nos malades, de légers épistaxis matinaux furent le premier symptôme de la maladie. Plus graves sont les hémorragies du fond de l'œil, des conjonctives, celles des gencives, les hémorragies buco-pharyngées, stomacales et intestinales. Plus rarement on a observé des hématuries, des ménorrhagies, des épanchements sanguins pleuraux et péritonéaux. Les extravasations les plus redoutables se font au niveau du cerveau, dans les méninges ou dans la substance cérébrale elle-même.

Les *thromboses* sont favorisées par l'augmentation de la viscosité du sang et se voient surtout au niveau des membres inférieurs et du cerveau. Les infarctus de la rate sont chose banale. Tous les viscères peuvent être intéressés par le processus thrombotique. Sur le compte des thromboses de la veine porte, dans la polyglobulie, différentes hypothèses ont pris naissance. On est même allé jusqu'à se demander si l'altération du sang ne serait pas secondaire à l'obstruction portale. Kratzeisen nous a fourni la description détaillée d'un cas de polycythémie avec thrombose de la veine porte. Van der Weyde et Dizerens ont trouvé, à l'autopsie d'un érythrémique, des thromboses du réseau porte. Chauffard et Troisier ont posé le diagnostic d'obstruction portale intra vitam chez un malade de 52 ans atteint de la maladie de Vaquez. Stricker et Bicart ont trouvé chez sept cas d'endartérite oblitérante à étiologie inconnue, une polyglobulie allant jusqu'à 10 millions de globules rouges. Ces deux auteurs se posent la question de savoir si cette polyglobulie, par son augmentation de la viscosité sanguine, ne serait pas la cause des occlusions artérielles. Nous disposons nous-même de différentes observations dans lesquelles la thrombose domine la symptomatologie de la maladie.

*Obs. 1. — G. A., femme de 46 ans.*¹

Entrée à l'Hôpital Cantonal de Genève le 21 avril 1929, avec le diagnostic de gastrite. De bonne santé habituelle, sauf une bronchite en 1913 et des ulcères variqueux actuellement guéris, elle n'a jamais été malade.

En 1922, elle fait un séjour à Montana, pendant lequel apparaissent des épistaxis matinaux légers, c'est-à-dire que la malade remarque chaque matin, en se mouchant, des stries de sang dans son mouchoir ; elle ne se sent jamais tout à fait bien à la montagne. De plus elle souffre pendant des semaines, journellement, de céphalées intenses, surtout occipitales (elle présente une réaction de Wassermann négative). Troubles digestifs et amaigrissement lent mais progressif, malgré un bon appétit.

En 1926, elle vient de Montana à Genève. A ce moment elle éprouve une sorte de pesanteur qui lui semble descendre de plus en plus vers l'abdomen, avec le sentiment d'un corps étranger dans le flanc gauche.

Au printemps de l'année 1928 elle fait une phlébite de la jambe gauche qui dure deux mois, puis l'été suivant apparaît une phlébite de la jambe droite qui semble remonter toujours plus haut ; la malade, inquiète, consulte un médecin : celui-ci lui prescrit le repos absolu au lit pendant au moins six semaines et lui donne une pommade (ichtiol ?). Mais la malade, qui tient une pension, ne peut pas se soigner, son ménage la réclame et elle se lève après cinq jours de repos au lit. La phlébite traîne jusqu'en automne. En janvier 1929 apparaissent des ulcères variqueux de la jambe gauche. Tout en n'étant pas condamnée au lit, la malade ne se sent pourtant jamais tout à fait bien.

Le 8 avril, elle éprouve une pesanteur douloureuse à l'hypocondre gauche et à l'épigastre. Les douleurs épigastriques paraissent s'accroître après les repas et sont accompagnées de brûlures. La malade s'alite et fait des compresses chaudes. Son médecin traitant la met au régime lacté-végétarien.

Or brusquement, le 19 avril, les douleurs deviennent très intenses. Il y a un léger pyrosis, pas de nausées ni de vomissements. Elle entre à l'Hôpital le 21 avril, avec le diagnostic de gastrite. Voici l'observation de son séjour à la Clinique médicale (observation publiée par MM. les Prof. Roch et A. Epstein sous le titre : « Erythémie essentielle : thrombophlébite gastroépiloïque ayant simulé une perforation d'estomac »).

¹ Cas publié par Prof. M. Roch et A. Epstein : *Revue Médicale Suisse Romande*, sept. 1929.

A l'entrée, la malade est examinée par le médecin de garde, une interne expérimentée. Elle est frappée par le teint rouge couperosé de la malade, teint qui fait penser à l'alcoolisme d'autant plus que quelques excès de bière sont avoués ; cette présomption est renforcée par l'aspect général très négligé et par l'existence de lésions de grattage sur le corps. La respiration est rapide, superficielle ; la température à 38°² ; le pouls bat à 132 par minute. La langue est chargée mais humide. Le bas-ventre est météorisé et indolore. En revanche, il y a une forte résistance musculaire à l'épigastre et dans le flanc gauche, résistance douloureuse rappelant le ventre de bois d'une perforation. La percussion montre que la rate est augmentée de volume. La matité du foie existe. On trouve une zone de matité et d'obscurité aux bases pulmonaires. Les urines sondées contiennent des traces d'albumine, quelques cylindres granuleux et des globules blancs. Une radioscopie montre un peu de liquide dans la plèvre gauche, les coupes diaphragmatiques remontées, le bas-ventre très météorisé sans images hydro-aériques ; la partie supérieure de l'abdomen est complètement obscure.

En présence de la résistance musculaire dans la partie supérieure de l'abdomen et vu les troubles dyspeptiques datant d'une dizaine de jours, l'interne pense à une perforation gastrique avec péritonite encore localisée et elle prie le chef de clinique de chirurgie de voir la malade. Un rapide examen de sang montrant 30.712 globules blancs par mm³ (neutrophiles 97 %, lymphocytes 1 %, monocytes 2 %) va renforcer l'idée de l'urgence d'une intervention.

Cependant on est frappé par l'état général rassurant, par le fait qu'il n'y a pas de douleur à la détente, par la langue humide, l'absence de vomissement, le passage des gaz, la bizarrerie de la formule leucocytaire... On attend en prescrivant : diète hydrique et applications de glace.

Le lendemain 22 avril M. Epstein voit la malade et note une légère amélioration subjective ; la température est de 38°. Il existe un peu de subictère, une légère cyanose et toujours le faciès qualifié d'alcoolique.

L'examen abdominal montre un bas-ventre météorisé, souple, indolore. Par contre la partie supérieure de l'abdomen est résistante, mate, douloureuse ; il y a de l'immobilité respiratoire de cette région. A la percussion, on constate que la matité du foie dépasse de deux travers de doigts le rebord costal ; l'épigastre est mat, l'espace de Traube aussi et cette matité se confond avec celle de la rate qui a au moins 12 cm. de hauteur. La résistance musculaire est intense à l'épigastre et latéralement des deux côtés. Toute cette région est très sensible à la palpation. A la pression, on constate deux maxima de sensibilité : l'un sous l'appendice xiphoïde, l'autre au point vésiculaire. Depuis la veille, le processus mystérieux s'est donc étendu vers la droite. Il semble même que les phénomènes se sont atténués du côté gauche où la résistance est moins absolue ; cela permet de palper le pôle inférieur de la rate de consistance dure.

Le pouls est à 120 ; la pression artérielle de 15-12 ; l'urée du sang à 0,60‰.

On temporise.

Le 23 avril, on note que la nuit a été mauvaise, que la malade a beaucoup souffert et qu'elle a eu un vomissement de bile. Le matin elle a une petite selle grumeleuse de couleur normale ne contenant pas de sang. C'est la première depuis quatre jours.

Le 24 avril le prof. Bickel constate que l'espace de Traube est redevenu sonore et qu'on peut palper la rate et le lobe gauche du foie ; il y a une résistance et une douleur prononcées du côté de la vésicule. Le bas-ventre est

moins ballonné, mais la langue est plus sèche. Un nouvel examen des globules blancs montre qu'il y en a 31.500 par mm³ avec le pourcentage suivant :

Neutrophiles 91 (jeunes 1, non segmentés 7, adultes 83).
Lymphocytes 1.
Monocytes 6.
Eosinophiles 2.

Donc toujours une leucocytose polynucléaire intense 28.665 par mm³ au lieu de 5200, chiffre moyen normal et une lymphocytopénie encore plus remarquable, 315 lymphocytes au lieu de 2200.

Le 26 avril il y a une très notable amélioration au point de vue abdominal et on fait pratiquer un transit baryté sous contrôle radiologique ; cela ne montre que des choses peu significatives : estomac hypotonique avec léger retard d'évacuation et retard du transit colique.

Tout ce drame abdominal serait resté incompréhensible pour nous si des phénomènes analogues ne s'étaient bientôt manifestés ailleurs.

Le 27 avril on voit apparaître une tuméfaction douloureuse intéressant le paquet vasculo-nerveux carotidien droit : Il existe un empâtement douloureux, cylindrique de la moitié inférieure de la région, surmonté d'un autre nodule gros comme un pruneau, ressemblant à un ganglion. On pense à des thromboses des veines jugulaires.

Le 28 avril, l'état cervical étant sans modification, il se produit une cyanose intense avec turgescence veineuse de tout le membre supérieur droit. Il n'y a pas de fièvre. Le 29, les phénomènes s'accroissent au bras. La pression veineuse est au membre supérieur droit de 32 cm., à gauche de 9 cm. On palpe la veine humérale thrombosée.

Un examen de sang, plus complet cette fois-ci que les précédents, montre :

Hémoglobine.	120 %
Globules rouges.	6.250.000 par mm ³
Globules blancs.	29.395 »
Plaquettes.	315.000 »

Le pourcentage des globules blancs donne une formule peu différente de la précédente :

Neutrophiles 93 % (dont métamyélocytes 1, formes jeunes 4, non segmentés 10, adultes 78).

Lymphocytes	1 %.
Monocytes	3 %.
Eosinophiles	1 %.
Plasmazellen	2 %.

On voit en outre dans la préparation 3 globules rouges nucléés et 1 myélocyte neutrophile. On se rend compte alors que le faciès prétendu éthylique est une manifestation de l'érythémie. On voit aussi que les extrémités digitales sont anormalement rouges.

Les réactions de Bordet-Wassermann et de Hecht-Bauer sont négatives. L'hémoculture reste stérile.

Le temps de saignement est de 50 secondes (normale 3 minutes) ; la coagulation sur verre de montre débute en 2 minutes et est complète en 12 minutes donc notablement accélérée.

Dans les jours qui suivent, la légère défense épigastrique qui persistait encore se dissipe et le bras désenfle sous l'influence combinée d'applications de sangsues et d'élévation continue sur des coussins.

Le 3 mai une radioscopie du thorax ne montre rien de particulier. Un examen de sang donne au médius droit 6.337.750 globules rouges, au médius gauche 6.086.750 globules rouges, au lobule de l'oreille gauche 6.275.000 globules rouges.

Les globules blancs sont au nombre de 31.500 avec neutrophiles 91 % (formes jeunes 2, non segmentés 7, adultes 82).

Lymphocytes	1.
Monocytes	5.
Eosinophiles	3.

Il n'y a plus de plasmazellen, plus de myélocytes, plus de globules rouges nucléés.

Le 4 mai, l'état pathologique cervico-brachial est toujours accusé ; la malade se plaint de douleurs dans la moitié droite de la tête et dès qu'on enlève les coussins qui soutiennent le bras celui-ci enfle et se cyanose considérablement.

Le 10 mai la région cervicale est bien dégagée ; il persiste des troubles circulatoires du bras droit et il apparaît une douleur dans le mollet droit avec œdème du pied. On sent un cordon veineux thrombosé dans la région tibiale postérieure.

Le 13 mai alors que la thrombose tibiale s'accuse celle du bras régresse.

On constate 341.987 plaquettes par mm^3 et 24.312 globules blancs. La viscosité mesurée à l'appareil de Hess donne un indice de 7, au lieu de 4, chiffre normal.

Le 22 mai les phénomènes sont très atténués au membre supérieur droit, en voie d'amélioration au membre inférieur droit, mais une nouvelle localisation de thrombose se manifeste à la jambe gauche : douleur, cyanose, œdème. Aucune élévation de température qui depuis les premiers jours ne dépasse pas 37,6 le soir (rectale).

Une biopsie de la moelle osseuse du sternum montre les lésions caractéristiques de la polyglobulie essentielle et nous remercions M. le professeur Askanazy qui a bien voulu nous donner son diagnostic histologique.

Au début de juin on trouve 115 % d'hémoglobine, 9.000.000 globules rouges, 18.000 globules blancs dont polynucléaires 85 %, lymphocytes 12 %, grands mononucléaires 3 %. Il n'y a pas eu de nouvelles thromboses. La pression artérielle est tombée à 9—6,5.

On entreprend un traitement radiothérapique.

Obs. 2. — A. J., né en 1880.

Il s'agit d'un homme atteint d'une polyglobulie au cours de laquelle, en janvier 1926, il fait une double phlébite de la jambe droite, avec de la fièvre pendant trois semaines.

Deux mois après le début de cette phlébite, le malade se lève et commence le même jour une phlébite de la jambe gauche, avec pyrexie pendant trois semaines.

Après dix mois d'alitement, il peut reprendre enfin son travail. Depuis lors, il fait de temps à autre, de petites phlébites aux extrémités inférieures, puis en juillet 1928 une thrombose de la veine rénale avec hématurie grave et nécrose du rein, pour laquelle un chirurgien de la ville fait une néphrectomie.

Plus tard débutent de nouvelles phlébites très étendues, du côté opposé, et pour éviter une ascension au rein restant, on lui fait une ligature de la veine saphène.

Nous avons vu le malade en novembre 1929 à la Polyclinique médicale dans un état très satisfaisant. Il n'a pas refait de phlébite, et à ce moment le taux des globules rouges, qui avait atteint des chiffres de 7 millions et demi, était descendu à 5.400.000. Cette amélioration paraît d'ailleurs être définitive, un nouvel examen de sang que nous avons fait en janvier 1931 a donné un chiffre normal de globules rouges.

Obs. 3. — A. H., employé de bureau, 55 ans, atteint de polyglobulie.

Commencement de l'affection environ en 1927.

En 1929 hématémèse abondante, sans malaises préalables. En 1930 le malade remarque une diminution de force dans son bras gauche qui s'accroche partout ; le bras ne lui obéit plus. En même temps il commence à avoir de la peine à descendre les escaliers, à monter et descendre des trams. La jambe gauche lui paraît lourde comme du plomb. Il est forcé de longer les murs quand il gravit des escaliers, son pied reste accroché à la marche. Il consulte un médecin qui lui parle d'une mauvaise circulation sanguine, lui donne des médicaments et lui conseille de mettre des sangsues derrière l'oreille. Ne voyant pas d'amélioration il s'adresse à un autre médecin qui l'envoie à l'Hôpital avec le diagnostic d'hémiplégie gauche par thrombose cérébrale. Nous avons vu le malade en janvier 1931 et avons constaté : légère somnolence, réflexes très vifs du côté gauche, normaux du côté droit, fort clonus spontané du bras et du pied

gauches, Babinski positif à gauche, manque à droite ; hypoes-thésie à gauche. Aux membres supérieur et inférieur gauches on note un trouble de la sensibilité profonde. La notion de position est abolie. La sensibilité thermique elle aussi et il y a de l'astéréognosie gauche. La sensibilité tactile paraît être moins touchée. Les muscles des extrémités inférieure et supérieure du côté gauche sont très flasques et légèrement atrophiés. Le pied gauche est contracturé et tombe en rotation interne. Les doigts sont fléchis sur la main, la main sur l'avant-bras gauche. On note du pleurer spasmodique.

Ces troubles dépendent d'un ramollissement sylvien superficiel par thrombose de l'artère sylvienne. Il faut admettre de petits ramollissements sur l'autre hémisphère pour expliquer le pleurer spasmodique.

Naville et Brutsch rapportent l'observation d'une femme de 33 ans, érythémique atteinte de lésions nerveuses d'origine thrombotique (hémiplegie, crises épileptiformes), qui présenta subitement des phénomènes d'obstruction intestinale avec péritonisme, nausées, fièvre, leucocytose avec polynucléose et lymphopénie. Le professeur Bard porte le diagnostic de périsplénite adhésive avec péritonite. Une laparotomie exploratrice montre bien une splénomégalie avec périsplénite adhésive, mais il n'y a pas trace de péritonite aiguë ; par contre, une grosse thrombose des vaisseaux gastro-épiploïques. Les phénomènes abdominaux ont d'ailleurs rapidement diminué puis ont disparu comme par enchantement.

Kratzeisen rapporte un cas très intéressant de polyglobulie qui a été en observation à l'hôpital de Mayence.

Un homme entre à l'hôpital pour tumeur douloureuse de la rate, gênant la marche et grossissant rapidement. On crut avoir affaire à un sarcome splénique et on se décida à faire une splénectomie. On enleva une rate énorme qui présentait une forte périsplénite ; elle pesait 150 gr., avait une longueur de 13×19 cm. et une épaisseur de 9 cm. A la coupe, tout le parenchyme était parsemé de multiples infractus, résultat de l'état pathologique des parois des veines. On voyait, en effet, au microscope dans les trabécules, des branches de la veine splénique à paroi épaissie, les lumières étaient parfois remplies de thrombus frais. Les parois épaissies étaient formées par des masses thrombotiques organisées.

Le malade mourut et l'autopsie montra :

Foie. — La veine porte est très réduite dans son calibre, perméable, mais pourvue de multiples petits et minimes thrombus collés à la paroi.

Les veines mésentériques ont des parois épaissies, bouchées par places par des thrombus de couleur rouge ou rouge bruniâtre, portant ailleurs des thrombus pariétaux.

Les parois de l'aorte sont lisses, mais la lumière est étroite. Sur toute la lumière de l'aorte, on trouve par place des thrombus solidement fixés à la paroi : ils sont situés de préférence là où des branches collatérales prennent naissance. Quelques-uns sont jeunes, un grand nombre est en voie d'organisation ou complètement organisés. La veine splénique a la forme d'un court cylindre solide qui se continue par un cordon de tissu conjonctif.

Le diagnostic anatomo-pathologique a été formulé comme suit : vieilles thromboses étendues de la veine porte, thromboses fraîches de grandes parties des veines mésentériques, avec gangrène étendue des anses de l'intestin grêle. Moelle rouge dans les os longs. Kratzeisen résume et interprète ces trouvailles d'autopsie de la façon suivante : la polycytémie et la thrombose de la veine porte sont en relation. L'oblitération splénique est d'ordre secondaire. L'évolution lente d'une thrombose portale peut dépendre de différentes causes, parmi lesquelles la polycythémie a été observée jusqu'à aujourd'hui dans six cas, mais n'a été incriminée que par nous comme la cause de la thrombose.

Vaquez et Mouquin jugent d'interprétation délicate les cas de maladie de Vaquez avec, à l'autopsie, une thrombose de la veine porte ou de la veine splénique. Voici leur opinion : « Quelques cas comme celui de Reckzeh sont certainement des polyglobulies développées secondairement à la thrombose de la veine splénique, en dehors de toute érythrémie. D'autres, comme celui de Lommel, de Hume et Bernard Shaw semblent concerner des érythrémiés authentiques compliquées tardivement d'une thrombose de la veine porte ou de ses afférents. Au contraire, les cas de van der Weyde et van Iyzeren, de Chauffard et Troisier, de Monro et Teacher, où l'on trouve à l'autopsie des thromboses déjà anciennes, concernent des faits sur lesquels il serait bien difficile de se prononcer. »

Nos deux observations de thromboses multiples, vu leur disparition prompte par une amélioration thérapeutique de la polyglobulie, nous paraissent plaider en faveur de la conception de cas de polyglobulie vraie responsable des obli-térations vasculaires.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Ce qui frappe tout d'abord à l'autopsie d'un érythrémique, c'est l'état foetal de la moëlle rouge, preuve de l'hyperfonctionnement du tissu hématopoïétique, et la dilatation considérable de tous les vaisseaux, surtout les vaisseaux viscéraux. Des foyers hématopoïétiques extramédullaires ont été trouvés, ainsi Hirschfeld en a noté dans la rate, mais ils ne sont jamais considérables d'après l'opinion de Morawiz. D'autres trouvailles caractéristiques d'autopsie sont des hémorragies dans les cavités séreuses et des thromboses plus ou moins étendues dans les veines des extrémités inférieures, dans le cerveau, dans la rate, où elles entraînent des infarctus, dans le domaine de la veine porte, etc.

Moelle osseuse. — Transformation de la moelle grasseuse en moelle rouge. Les cellules grasses sont rares, les espaces sanguins largement dilatés et bourrés de sang, les interstices du tissu fixe sont remplis de cellules de divers types, les plus nombreuses sont les érythroblastes à noyau très coloré, parfois bourgeonnants, et les érythrocytes non nucléés. Les polynucléaires sont assez nombreux, avec tous les intermédiaires qui les unissent aux myélocytes. Ces derniers sont d'ordinaire en nombre réduit (Aubertin et Mouquin). Hirschfeld trouve que la moelle rappelle le plus celle de l'anémie pernicieuse. Microscopiquement on trouve soit une hyperplasie régulière de tous les éléments, soit une hyperplasie élective du tissu érythroblastique. L'érythropoïèse a toujours été trouvée exagérée.

Rate. — On est frappé par la richesse énorme de l'organe en sang. La rate est grosse et lisse, les contours de l'organe sont normaux ; de consistance moyenne, sa couleur est rouge-bleuâtre ou rouge foncé. Les follicules sont plus petits et pas reconnaissables. Souvent il y a de la périsplénite, des processus thrombotiques des veines spléniques, des infarctus. On a trouvé à plusieurs reprises de grands kystes hémorragiques, restes d'anciennes hémorragies survenues dans le parenchyme de la rate. Dans quelques cas de la littérature, une tuberculose primitive de la rate a été trouvée. Au microscope on voit l'extraordinaire congestion de la pulpe splénique, qui prend d'énormes proportions au niveau des cordons de Billroth. Des phagocytes proliférés remplis de débris globulaires prouvent

une certaine exagération de la fonction hémolytique de la rate. Hirschfeld, après avoir examiné une série de pièces d'autopsie, conclut que, vu la quantité modérée d'érythrocytes nucléés trouvés dans la rate, on ne peut guère parler d'une action érythropoïétique de la rate admise par différents auteurs.

Ganglions lymphatiques. — Sauf une forte hyperhémie, on ne constate d'habitude pas d'altération des ganglions lymphatiques. Hamilton affirme pourtant avoir trouvé des foyers érythropoïétiques aussi bien dans les ganglions lymphatiques que dans le foie et d'autres organes. Minot et Beckmann ne les ont trouvés qu'à titre exceptionnel.

Foie. — Le foie est, comme dans la leucémie myéloïde, habituellement augmenté de volume, débordant largement les fausses côtes. La consistance du foie est normale, parfois un peu molle, rarement dure.

Cœur. — On ne trouve ni affection valvulaire congénitale, ni augmentation notable du volume du cœur.

ÉVOLUTION

Certaines observations d'érythrémies qui ont été suivies pendant plusieurs années paraissent affirmer que la polyglobulie est une maladie permanente et progressive. Nous disposons de trois cas de polycytémies anciennes paraissant guéries actuellement et dont l'état de guérison vraie ou apparente date depuis 1 à 2 ans. La plupart des auteurs admettent qu'on observe des rémissions ou même des améliorations avec abaissement plus ou moins notable des chiffres globulaires, le plus souvent temporaires, et qu'il y aurait une remarquable analogie d'évolution avec la leucémie. Gruber nous donne l'évolution de quatre cas de maladie de Vaquez, trois hommes de 23, 28 et 47 ans et une femme de 45 ans. A partir des premiers signes de l'affection jusqu'à la mort, la durée de la maladie avait été dans ces différents cas de huit mois à vingt-six ans. Pendant ce temps, les sujets ne se sentaient pas malades continuellement, mais pouvaient par moments travailler et remplir complètement les exigences de leur métier, quoique se plaignant

toujours d'une fatigabilité facile. Kasper a suivi six érythrémiques qui présentaient une durée de la maladie plus courte, donc une évolution plus rapide, c'est-à-dire que la mort survint après deux à sept ans. Aussi dans ces observations, les périodes de santé relative alternaient avec les accidents d'hémorragies graves par la bouche et l'anus, ainsi qu'avec des périodes de fatigabilité exagérée.

Dans quelques cas on remarque un amaigrissement extrêmement marqué, et les malades peuvent mourir dans la cachexie et le coma. Souvent c'est la dyspnée croissante qui entraîne la mort. Une malade traitée au II^e Service de Médecine à l'Hôpital Cantonal de Genève, succomba à une crise brusque et foudroyante de dyspnée.

Les processus thrombotiques et les hémorragies au niveau du système nerveux sont assez fréquents et souvent sont la cause immédiate de la mort.

Le début de la maladie est parfois insidieux, et l'évolution se fait par poussées progressives. Lutembacher distingue les trois périodes suivantes :

- a) Une phase anérythémique : la splénomégalie seule existe.
- b) Une phase d'hyperémie (hémorragie, thromboses).
- c) Une phase terminale avec stase et cyanose vraie.

Cet auteur pense que l'évolution vers la mort se fait d'habitude en un à cinq ans, et qu'une guérison complète est inconnue.

On a signalé l'association de l'érythémie avec la goutte, le diabète sucré, la maladie d'Addison. Dans ces cas, c'est naturellement l'affection qui accompagne l'érythémie qui imprime son caractère à l'évolution de la maladie.

Très intéressants et d'une importance capitale pour le problème encore obscur et controversé de la pathogénie de cette maladie, sont les cas dont le nombre d'observations augmente de plus en plus, qui après un état polycythémique, évoluent secondairement vers une leucémie ou une anémie pernicieuse, ou les cas qui, au contraire, sont devenus polycytémiques après avoir été anémiques ou leucémiques. On considère comme une forme de transition entre l'érythémie et la leucémie, une sorte d'hybride hématologique, la **maladie de Blumenthal** ou polycythémie myélogène. Il s'agit d'une affection sanguine décrite pour la première fois par Blumenthal en 1905 et caractérisée par une prolifération excessive des

éléments myéloïdes aussi bien vers la série blanche que vers la série rouge. Cliniquement, on trouve, comme dans la maladie de Vaquez, une polyglobulie, de l'érythroïse, une légère hépatomégalie, mais pas de splénomégalie. La formule sanguine donne des résultats très spéciaux : on trouve un grand nombre d'éléments atypiques, myélocytes géants et nains, globules rouges pauvres en hémoglobine et faiblement colorables. Il n'y a ni polychromatophilie ni poïkilocytose. A part cela, on trouve une leucopénie de plus en plus accentuée. Le début est précoce ; Vaquez pense que l'origine de la maladie est probablement congénitale. L'évolution est beaucoup plus longue que celle de la leucémie.

En 1917, Guglielmo, un auteur italien, a décrit une polyglobulie avec splénomégalie et myéloblastose prononcée. Un cas analogue a été rapporté par Fontana. Guglielmo donna à ce syndrome le nom d'« **érythroleucémie** ». Askanazy l'appelle « panmyélopathie hyperplastique ».

Une variante de ce tableau pathologique a été décrite en 1921 par Hay et Evans sous le nom d'« **érythroleucémie éosinophilique** ».

Parkes-Weber et Bode en 1927 et 1929, ont résumé différents cas de ce genre. Kœhler observait chez un homme de 51 ans une érythroleucémie avec splénomégalie. Un frère du malade était mort atteint du même syndrome, une sœur souffrait d'anémie pernicieuse. D'après la conception de Nægeli, l'érythroleucémie est le stade primaire d'une leucémie myéloïde, avant que l'épuisement de la moelle ait amené l'anémie. On a en effet observé cette évolution et P. Emile Weil et Robert Cahen nous rapportent, dans un article intitulé « La polycytémie préleucémique », la description d'un état de polyglobulie évoluant pendant un certain temps à l'état pur, sans autres symptômes qu'une surcharge globulaire exagérée, et se transformant secondairement, après un retour à la normale des hématies, vers un tableau de leucémie myéloïde des plus caractérisé. Kenneth et McAlpin (New-York), donnent l'observation d'un malade suivi pendant quatre ans, atteint de polyglobulie avec splénomégalie et dont le sang présentait des globules rouges nucléés et des myélocytes en grand nombre. Marakevich a vu un cas de polyglobulie se transformer en anémie avec état leucémoïde : Dertre, un autre dans lequel, après un traitement radiothérapique de quelques semaines, apparaissait une grave anémie du type pernicieux et une leucopénie avec de hauts pourcentages de

myéloblastes et de myélocytes. Herxheimer a constaté à son tour, dans un cas de polyglobulie avec splénomégalie, le passage en leucémie à myéloblastes. Avery Harold a cherché à expliquer l'anémie pernicieuse survenue tardivement chez un polyglobulique avec splénomégalie par une hémolyse exagérée par surcompensation de l'état polyglobulique. Freund nous fournit une observation intéressante. Il s'agit d'un malade qui, à l'âge de 30 ans, s'était infecté de syphilis. A 45 ans se développe chez lui une polyglobulie avec splénomégalie. Un traitement antisypilitique ne transforma pas seulement le Wassermann positif en une réaction négative, mais eut une influence très favorable sur les symptômes subjectifs dépendant de la polyglobulie et même sur la formule sanguine. Les rechutes de la polycytémie furent toujours guéries par le Néosalvarsan ; puis, après une rémission de deux ans — temps pendant lequel le malade se sentait parfaitement bien — il se développa une anémie pernicieuse avec forte réaction myéloïde qui ne fut point influencée par le Néosalvarsan et évolua rapidement vers la mort. Mais l'inverse a été observé aussi, c'est-à-dire l'évolution d'une anémie pernicieuse en polycytémie. Voici l'observation d'un cas donné par Ludin de Bâle. Il s'agit d'une femme qui souffrait d'une anémie pernicieuse (22 % d'hémoglobine, 1,7 million d'érythrocytes), laquelle fut améliorée en 1915. La malade abandonna son traitement, alors qu'elle avait 60 % d'hémoglobine et 3,9 millions de globules rouges. Le 1^{er} décembre 1918, elle rentra à la clinique parce que depuis deux ans elle souffrait de symptômes nerveux qui s'étaient accentués les derniers temps : fatigabilité rapide, impressionnabilité, céphalées, etc. L'examen sanguin fait à l'entrée, décela une polyglobulie de 6,5 millions d'érythrocytes et un taux d'hémoglobine de 105 %.

ÉTIOLOGIE ET PATHOGÉNIE

L'étiologie de la maladie de Vaquez jusqu'à l'heure actuelle est problématique. Voici les différentes hypothèses émises à son sujet.

Tuberculose. — A différentes reprises on a constaté, à l'autopsie de polyglobuliques, une tuberculose splénique, fait qui amène certains auteurs à envisager la tuberculose comme le facteur étiologique de la maladie. Vidal, par exemple, a décrit

un cas de polyglobulie qui présentait à l'autopsie une tuberculose primaire de la rate avec dissémination terminale de tubercules dans le foie. Rosengart n'attribue à la tuberculose qu'un rôle accidentel et il pense comme Crozon et Cloz que sous l'influence d'une altération profonde du tissu splénique et sans que la cause primordiale de cette altération soit forcément de nature tuberculeuse, il se déclenche un hyperfonctionnement médullaire réactionnel qui aboutirait à la polycytémie. Or, dans la plupart des autopsies de polyglobuliques on ne trouve pas trace de tuberculose splénique.

Syphilis. — La syphilis à son tour a été incriminée. Freund nous transmet l'observation d'un polyglobulique avec splénomégalie qui fut promptement amélioré par un traitement anti-syphilitique et dont l'anamnèse révélait l'existence d'une lues contractée à l'âge de 30 ans. Plavinsky et Perevadekina ont décrit en 1929 une polyglobulie chez une femme dont le mari était atteint de tabès. Un traitement antisiphilitique institué chez cette malade entraîna une diminution de la polyglobulie et une atténuation des symptômes subjectifs. L'auteur considère dans ce cas la syphilis comme cause de la polyglobulie.

Mycose. — Un cas de mycose de la rate a été trouvé par Crozon et Cloz chez un polyglobulique.

Actuellement il est impossible de conclure quant à l'étiologie de la maladie de Vaquez ; on peut tout au moins dire que la tuberculose, la syphilis, le paludisme, les mycoses ou l'échinococcose splénique peuvent être accompagnés de polyglobulie, mais tout le monde est actuellement d'accord qu'il ne s'agit là que d'une simple coïncidence ou peut-être d'une action toxique qui stimule le système hématopoïétique. Lutembacher suppose que l'érythrémie ne dépend pas d'une étiologie unique, mais que des facteurs infectieux et toxiques multiples peuvent provoquer ce syndrome, soit par irritation directe de la moelle, soit en produisant d'abord une destruction partielle des hématies qui serait suivie d'une réparation excessive. Il s'agirait probablement d'une irritation faible mais prolongée, favorisée peut-être par une réactivité particulière de la moelle. En tout cas, l'étiologie est encore aussi énigmatique qu'elle l'était au temps où Vaquez décrivit pour la première fois cette affection (1892).

La *pathogénie* est restée problématique elle aussi et une foule de théories ont été formulées tout récemment encore.

THÉORIE MÉDULLAIRE

Frappé par la découverte de l'état fœtal de la moelle osseuse à l'autopsie de malades polycythémiques, on a cherché à expliquer l'augmentation des globules rouges par une hyperactivité primitive de la moelle osseuse de cause inconnue. La réaction médullaire, qui d'ailleurs se révèle non seulement « post mortem » par l'état embryonnaire de la moelle, mais même « intra vitam » par la présence d'érythroblastes, d'hématies polychromatophiles, de myélocytes circulant dans le sang, est à la base de cette théorie médullaire.

Parkes Weber et Bode croient pouvoir appuyer cette manière de voir par le fait qu'il existe un grand groupe d'observations qui relient l'érythémie avec la leucémie (érythro-leucémies). Ils rattachent les érythémies, les leucémies et les érythroleucémies à un hyperfonctionnement primitif de la moelle osseuse, une sorte de néoplasie médullaire. Ces deux auteurs ainsi que Letulle et Yacoël, se refusent à opposer l'érythémie et la leucémie. Vaquez n'est pas de leur avis et dit: « Si la leucémie a pu être regardée comme un cancer blanc, l'érythémie n'est pas un cancer rouge du sang. L'absence de formes cellulaires anormales, la très longue évolution, la possibilité de rémissions où le sang redevient absolument normal, l'absence habituelle de métastases distinguent nettement l'érythémie de la malignité des leucémies. Et ce qui prouve bien encore que l'érythémie conserve sa personnalité clinique particulière, c'est que, même lorsqu'elle s'accompagne de réaction leucémique, comme dans un cas d'érythémie subleucémique, l'évolution clinique reste encore bien plus voisine de celle de l'érythémie vraie que de la leucémie ».

Eppinger arrive à la conclusion que plus on voit d'autopsies de polyglobuliques, plus on est amené à admettre un hyperfonctionnement de la moelle.

Une autre version de la théorie médullaire admet que la moelle osseuse ne produit pas une trop grande quantité de globules rouges, mais des éléments plus résistants qui seraient difficilement attaqués et détruits par les forces hémolytiques de la rate. Cette théorie manque de toute base réelle. Eppinger et Kloss sont d'ailleurs d'avis qu'il s'agit bien d'une surproduction de globules rouges par la moelle osseuse, mais qu'en même temps la destruction globulaire est diminuée. Ils arrivent à cette conclusion, d'une part en considérant les signes anatomo-pathologiques et cliniques évidents d'une hyperactivité médul-

laire, d'autre part en remarquant le fait qu'il n'existe aucun parallélisme entre la plus forte production de globules rouges et les signes de destruction globulaire. La rate et le foie (et plus spécialement les cellules de Kupffer), organes qui président à la destruction globulaire, ne nous révèlent pas l'aspect auquel on pourrait s'attendre, vu l'hyperproduction d'érythrocytes. En faveur d'une hémolyse déficiente parle aussi le fait que l'élimination de bilirubine par les selles, un des critères les plus sûrs pour l'appréciation du degré de destruction globulaire, n'est pas augmentée.

RATE

Plusieurs auteurs ont cru pouvoir rattacher l'apparition d'une polycythémie à un mauvais fonctionnement de la rate et du foie, à une déficience de l'hémolyse au niveau de ces organes. L'hématopoïèse se fait normalement, l'érythrolyse étant par contre déficiente, il en résulte un surplus en globules rouges : la polyglobulie est constituée. La coïncidence d'une tuberculose ou d'une syphilis de la rate, dans lesquelles de larges territoires de cet organe ont été trouvés détruits, et le fait qu'on a vu monter le chiffre des globules rouges après splénectomie, paraissent appuyer cette manière de voir. Or la polyglobulie après splénectomie n'est que transitoire et même inconstante, les affections spécifiques de la rate à l'autopsie de polyglobuliques sont loin d'être une trouvaille habituelle, et bien que nous ne puissions pas écarter l'idée d'une certaine déficience hémolytique, l'état de la moelle osseuse ne laisse aucun doute sur la réalité d'une surproduction globulaire.

Westenhoffer et Eppinger affirment l'existence d'un certain épuisement du système hémolytique parce qu'ils ont trouvé le foie pauvre en hémosidérine et on a signalé la rareté des cellules de Kupffer dont le rôle dans l'érythrolyse est connu. Eppinger de plus a constaté que la bile, reçue par la sonde duodénale chez les polyglobuliques, est, contrairement à toute attente, pauvre en bilirubine. Le syndrome clinique opposé, la maladie de Biermer, a souvent été ramené à une hémolyse exagérée au niveau de la rate et du foie. Lauda, qui a étudié à fond le problème de l'hémolyse splénique, s'oppose à l'idée d'une hypersplénie, et par suite une plus forte destruction globulaire dans l'anémie pernicieuse, et ne croit pas que les effets de la splénectomie dans beaucoup de ces cas, suffisent pour conclure à une destruction primaire des globules rouges par la rate. En résumé, nous pouvons dire qu'il existe réellement une dispro-

portion entre la production et la destruction de globules rouges dans le sens d'une hémolyse déficiente.

Grawitz défend l'opinion qu'il s'agit d'un retour du tissu splénique et hépatique à l'activité érythroblastique embryonnaire dans la maladie de Vaquez. Mais les examens histologiques n'ont permis que rarement de déceler des foyers hémato-poïétiques dans la rate et le foie.

Hirschfeld émet l'hypothèse que la rate possède une sécrétion interne, laquelle exerce une influence érythropoïétique sur la moelle osseuse.

Klemperer et Weigert eux aussi soutiennent l'hypothèse que la rate, par son action sur la moelle osseuse, est un régulateur de l'érythropoïèse. Une diminution de la fonction splénique amènerait toujours un trouble de l'érythropoïèse qui s'extérioriserait par l'apparition d'érythrocytes à corpuscules de Jolly et qui, d'après les observations de Küttner, Cominotti, Lethans, Schupfer et plus récemment, de Brieger et Forschbach, entraînerait une polycythémie. Krumbhaar, aux laboratoires de l'hôpital général de Philadelphie, a fait des expériences qui paraissent prouver la réalité d'une sécrétion interne de la rate et de son action stimulante sur la moelle osseuse. Cette hormone splénique devrait d'ailleurs, selon l'affirmation de Krumbhaar, passer par la circulation hépatique, car la ligature de la veine splénique et la fistule d'Eck empêchent son action.

Pour Verzan l'extrait sec ou aqueux de rate contiendrait deux substances de propriétés contraires qui agissent dans des conditions différentes. Nous rappelons dans ce sens qu'on a en effet noté en clinique des effets contraires par l'opothérapie splénique. Ainsi Bayle préconise cette thérapeutique pour améliorer l'anémie chez les tuberculeux. Il a vu en effet augmenter le nombre des hématies et le taux de l'hémoglobine par l'opothérapie splénique. D'autre part, on a pu noter les résultats favorables du traitement par les extraits de rate pour diminuer les chiffres globulaires dans les polyglobulies.

La splénectomie tentée dans différents cas de maladie de Vaquez n'a pas apporté de lumière sur le rôle pathogénétique de la rate dans cette affection, mais a fourni des résultats très disparates et peu encourageants. On a vu suivre dans quelques cas une splénectomie d'une polycythémie, comme dans les cas de Schupfer, Cominotti, Küttner, Hirschfeld : mais elle ne fut ordinairement que passagère. La splénectomie a entraîné la mort dans les cas de Blad et Reucki, a été sans résultat aucun

dans celui de Schneider ; Rydgaard a vu une guérison de deux ans.

Höglér émet l'hypothèse qu'il existe un antagonisme d'action entre foie et rate en ce qui concerne l'hématopoïèse. Il appuie cette hypothèse sur les bons résultats thérapeutiques obtenus d'une part par le foie dans l'anémie pernicieuse, d'autre part par l'extrait de rate dans la maladie de Vaquez. Il formule l'hypothèse que la rate élabore une substance réduisant le nombre des globules rouges et le foie une autre qui augmente le taux des érythrocytes.

FOIE

Foie. — Hess et Saxl rendent une déficience hépatique responsable de la polyglobulie. Henschen défend l'opinion que la polycythémie n'apparaît qu'au moment où le foie n'est plus capable de suppléer au rôle hématolytique déficient de la rate.

Noel et Laur ont trouvé par des recherches expérimentales, que l'action hématopoïétique du foie est égale, sinon supérieure, à celle de foie de cheval normal. Ils en concluent que l'influence thérapeutique du foie dans l'anémie pernicieuse n'est pas substitutive et on ne trouve en effet pas de signes d'insuffisance hépatique dans la maladie de Biermer. Ils lui attribuent par contre une action additive, le foie agissant comme une hormone hématopoïétique excitant et régularisant la fonction médullaire.

LA THÉORIE SURRÉNALE

Stephan, lui, rejette les théories hormonales spléniques et hépatiques ; il est l'auteur d'une nouvelle théorie pathogénétique.

Voilà comment il est arrivé à ses conclusions surprenantes. Il a fait la découverte que deux troubles antagonistes de l'équilibre sanguin, c'est-à-dire l'anémie pernicieuse aussi bien que la polyglobulie, peuvent être ramenés à la normale par l'absorption d'une même et unique substance organique. La guérison progresse lentement et la substance doit être administrée d'une manière prolongée. Stéphan a réussi, en effet, à influencer favorablement par l'extrait de foie non seulement une anémie pernicieuse, mais aussi bien des cas de maladie de Vaquez. Cet auteur n'admet pas que l'action de l'extrait hépatique est de nature hormonale ou due à des vitamines. Le fait qu'on a besoin de donner, pour arriver aux résultats désirés, de très grandes quantités d'extrait

de foie, lui paraît être un appui à sa manière de voir. Il pense qu'on donne à l'organisme avec l'extrait de foie une substance dont le lieu de formation ne se trouve pas dans le foie lui-même. Cette substance serait par contre simplement déposée dans les cellules hépatiques ; de même l'extrait splénique ne contiendrait pas un produit de formation de la rate, mais un simple dépôt dans les cellules spléniques. Ces substances introduites dans l'organisme soit sous forme d'extrait hépatique dans l'anémie pernicieuse, soit sous forme d'extrait splénique dans la polycythémie, agiraient, selon la conception de Stephan, directement sur l'écorce des surrénales en rétablissant de cette sorte l'équilibre sanguin.

Avant Stephan, Pal avait déjà soupçonné qu'il existe des substances hématopoiétiques dans la corticale des surrénales. Il administra de l'écorce surrénale ou de la surrénale elle-même par la bouche. Chez un malade anémique, atteint de cancer de l'estomac, le sang fut amélioré par l'extrait en deux semaines. Sur 26 malades, 17 répondirent favorablement à l'extrait de surrénales, parmi lesquels deux souffraient d'anémie pernicieuse. Chez deux malades sans anémie ou provoqua une polyglobulie. La réaction fut très favorable dans différents cas d'anémie secondaire. La dose quotidienne de substance corticale surrénale était de 3 à 5 gr. Les recherches sur la composition sanguine chez les animaux capsulectomisés ont donné des résultats contradictoires.

M. Lucien, J. Parisot et G. Richard, dans leur *Traité d'endocrinologie*, disent que les éléments figurés du sang des animaux capsulectomisés ne semblent pas présenter quantitativement ou qualitativement des variations importantes. Pour les uns, parmi lesquels Cultgren et Anderson, le chiffre des globules rouges et des leucocytes, le taux de l'hémoglobine ne subissent pas de variations. Pour d'autres, comme Autona et Tedeschi, Boinet et Pende, il y aurait une légère anémie. Szymonoviez et surtout Oppenheim et Lœper ont, au contraire, noté un certain degré d'hyperglobulie, qu'ils ont d'ailleurs aussi pu constater chez l'homme dans plusieurs cas de maladie d'Addison. La résistance globulaire, le taux de l'hémoglobine, sont peu ou pas modifiés après la surrénalectomie. Le temps de coagulation diminue. Ciovini a démontré que l'intoxication par CO₂, l'asphyxie provoquent chez l'animal normal une réaction de défense qui ne se produit pas chez l'animal décapsulé. L'auteur trouve dans cette constatation un argument en faveur de l'action excitante que la sécrétion

surrénalienne exerce sur la moelle osseuse. Schneider et Peiper, Schlund, trouvent qu'une réduction du système chromaffine produit un abaissement du pourcentage des lymphocytes.

Stephan a pu voir dans différentes observations suivies pendant des années, le passage lent ou rapide d'une polyglobulie en anémie pernicieuse. La littérature ne cite que quelques cas de polyglobulie initiale chez un Birmerien. Stephan rattache ces polyglobulies à un trouble de la fonction de l'écorce surrénale, laquelle présiderait à la régulation de la composition sanguine. Il explique la rareté d'observations analogues par le fait qu'habituellement, les malades ne viennent se soigner qu'en plein état anémique et que la polyglobulie du début n'est en général qu'une trouvaille de hasard. Stephan cherche à appuyer ses idées théoriques par des essais thérapeutiques. A ce propos il essaie de traiter des sujets atteints de maladie de Vaquez par le spécifique de l'anémie pernicieuse, le foie. Voici l'observation et le résultat d'un de ses multiples cas : avant le traitement, globules rouges 7.600.000 Hb 125%. Du 26 octobre au 2 novembre inclusivement, on donne au malade une dose quotidienne de 200 gr. de foie à midi. La polyglobulie observée pendant des semaines fait une chute critique à des valeurs normales le troisième jour. On interrompt le traitement le huitième jour, et le status sanguin devenu normal se maintient sans autre thérapie pendant plusieurs semaines. Dans cette observation et une série d'autres, la baisse rapide des érythrocytes est frappante, puisque les globules rouges descendaient au cours de plusieurs jours à des valeurs normales et même subnormales, parallèlement à une diminution du taux absolu de l'hémoglobine. Mais bien plus ! En administrant par la bouche un extrait de toutes les couches de l'écorce de surrénales, dépourvu d'adrénaline, additionné d'acide desoxycholique et pris à jeun à la dose de vingt gouttes, dose qui représente une surrénale de porc, Stéphane réussit à influencer en quelques heures les symptômes pathologiques opposés ; augmenter de 25% les hématies dans l'anémie pernicieuse ou les diminuer de 7,8 à 5,8 millions dans la polyglobulie, en 24 heures. Ces effets ont été obtenus par des équivalents de 3 à 4 gr. d'organe frais. Les résultats si favorables nous ont incité à nous servir de ce moyen thérapeutique nouveau et nous relaterons nos expériences en parlant du traitement.

Catel cite de bons résultats obtenus chez des nourrissons atteints d'anémie secondaire au moyen d'un traitement

par l'écorce de surrénale. Il leur a administré quotidiennement par voie buccale 6 gr. d'écorce surrénale fraîche de bœufs abattus peu avant et il a constaté une augmentation des érythrocytes de 1 million en quinze jours. Une dose quotidienne de 15 gr. produisait une polyglobulie allant jusqu'à 7,4 millions. Les effets thérapeutiques suivants obtenus par plusieurs röntgenologues (Delheim et Beau, Desplats et Langeron) nous paraissent d'un intérêt particulier. Par l'irradiation des régions surrénales, ces auteurs ont pu amener à la guérison des cas rebelles d'artérite oblitérante.

Or, nous savons que Stricker et Bicart ont cherché à prouver par de multiples observations cliniques la fréquence de la polyglobulie dans les artérites oblitérantes. Desplats et Langeron, pourtant, n'attribuent pas leurs résultats à une action directe de l'irradiation sur les glandes surrénales, mais croient que le mécanisme d'action consiste dans un rétablissement de l'équilibre du système régulateur vasomoteur. En tout cas, ces faits sont frappants et pourraient éventuellement appuyer la théorie émise par Stephan et la réalité des conclusions faites par Stricker et Bicart.

Hoff défend l'opinion que les oscillations physiologiques et pathologiques de la composition sanguine sont soumises à la régulation du système nerveux végétatif. Mais il admet à côté de cette importante influence végétative, d'autres facteurs entrant en jeu pour assurer l'équilibre sanguin. Une base morphologique de sa conception lui paraît être fournie par le fait que tous les organes hématopoïétiques sont richement pourvus de filets nerveux végétatifs. Ce même auteur, dans un traité intitulé « Blut und vegetative Regulation » arrive aux conclusions suivantes : Les états vagotoniques ou mieux parasympathicotoniques penchent vers une leucopénie, tendance lymphatique et éosinophilie ; les états sympathicotoniques, par contre, vers une leucocytose, tendance myéloïde avec déviation à gauche et diminution des éosinophiles ». Hoff insiste sur le fait intéressant qu'on trouve souvent dans la maladie d'Addison une lymphocytose relative, qui, alors, s'expliquerait par une diminution de la sécrétion d'adrénaline et, par suite, une influence prépondérante du parasympathique.

Günther, tout en réservant le rôle principal aux glandes surrénales, parle de l'influence exercée par les glandes sexuelles, l'hypophyse, la rate. On trouverait, d'après cet auteur, la polyglobulie très souvent associée à un état pathologique

spécial qu'il appelle hypersurrénalisme, résultant d'un hyperfonctionnement des glandes surrénales. Il résume les observations de 23 malades chez lesquels il notait, outre la polycythémie, des symptômes endocriniens divers, aménorrhée, virilisme, hypertrichose, adiposité, hypertonie, glycosurie. Il insiste, en outre, sur le fait qu'il a, au point de vue anatomo-pathologique, régulièrement trouvé des altérations pathologiques des glandes surrénales. Schilling défend l'opinion que la régulation sanguine n'est pas dirigée par une seule hormone d'un organe déterminé, mais dépend de l'action simultanée de tout le système endocrinien et de l'avis de cet auteur, l'élément hormonal n'est qu'un des multiples facteurs qui président au maintien de l'équilibre sanguin.

Hoskins et Sleeper ont étudié les effets de l'ingestion de **thyroïde** sur la morphologie sanguine de l'homme. Ils ont vu s'élever le nombre des érythrocytes de 11^o/_o en moyenne. Chez un malade qui avait reçu 1.45 gr. de thyroïde desséchée pendant 51 jours, les chiffres globulaires qui s'étaient élevés au début, sont retombés ensuite. Le nombre total des leucocytes montrait une élévation douteuse de 7^o/_o, les neutrophiles diminuaient de 8% en faveur des lymphocytes.

Khamara a étudié les modifications morphologiques du sang chez des chiens thyroïdectomisés. Il arrivait aux conclusions suivantes : « L'extirpation de la glande thyroïde a pour résultat le rajeunissement des globules rouges ainsi que des leucocytes du sang circulant. La quantité des globules rouges et de l'hémoglobine diminue, de même l'index colorimétrique. Dans le sang rouge on constate de l'anisocytose, poïkylocytose, polychromatophilie, basophilie, apparition d'érythrocytes à noyaux, érythroblastes et mégaloïdocytes : dans le sang blanc : neutrophilie, élévation de la granulopoïèse, apparition de formes de Rieder .

Waser et Motoi Yamada, par leurs études expérimentales, arrivent à la conclusion que fort probablement il existe une certaine corrélation entre la thyroïde et la moelle osseuse.

D'après W. Dubois, par contre, il existerait un antagonisme entre rate et thyroïde, en ce sens que la rate agirait en déprimant, la thyroïde en excitant la fonction hématopoïétique. On pourrait donc admettre la possibilité d'un résultat thérapeutique par l'extirpation partielle de la thyroïde dans les états polyglobuliques.

PARATHYROÏDES

Récemment, Albrecht et Reinwein se sont demandé s'il n'existe pas une corrélation entre état des parathyroïdes et états polycythémiques. Voilà comment ces deux auteurs ont été amenés à cette hypothèse nouvelle. Ils ont pu observer un cas de polyglobulie compliqué d'hémorragies multiples, faisant soupçonner une anomalie dans le mécanisme de la coagulation sanguine et du temps de saignement. Les recherches entreprises dans ce sens donnaient un temps de coagulation et de saignement normaux, pas de diminution des thrombocytes, une résistance de l'Hb de 0,43 % de NaCl. Par contre, ils trouvaient une augmentation nette de la teneur du sang en calcium. Des recherches poursuivies chez d'autres malades polycythémiques révélaient presque constamment une augmentation du calcium dans le sang. Supposant l'existence d'une certaine corrélation entre la teneur en globules rouges et le taux du Ca dans le sang, ils cherchaient par l'ingestion de calcium à produire une augmentation durable du calcium sanguin et des globules rouges. Or, ces tentatives sont restées sans résultat. C'est alors que les deux auteurs, inspirés par les recherches de Colly sur le principe actif des glandes parathyroïdes et l'observation de Snappers, qui avait observé chez une malade porteuse d'une tumeur parathyroïdienne, une augmentation du calcium sanguin, supposèrent qu'il existait une relation possible entre les parathyroïdes et la morphologie du sang. Cette hypothèse manque encore de toute base clinique.

CERVEAU

Ces tout derniers temps, différents auteurs se sont posé la question de l'existence, au niveau du *cerveau*, d'un centre qui réglerait l'équilibre sanguin et qui pourrait, à l'état d'irritation pathologique, provoquer la polyglobulie. La clinique nous montre en effet la coexistence fréquente de l'érythrémie avec des symptômes cérébraux et mentaux divers. Mariano Castex croit pouvoir localiser ce centre érythrorégulateur hypothétique dans le diencephale. Il a été amené à supposer cette localisation par l'ensemble des signes suivants, coexistant souvent avec une érythrose, et dont le véritable centre se trouve réellement dans le diencephale : malformation cérébrale, troubles psychiques, malformations dues à des agénésies glandulaires, modifications de l'appareil végétatif, déséqui-

libres endocriniens. Beaucoup d'observations soigneusement suivies par Castex plaideraient réellement en faveur de son hypothèse.

Günther a été amené à des réflexions semblables par l'observation d'un polyglobulique présentant les symptômes suivants :

1. Hyposexualité.
2. Polydypsie passagère.
3. Forte adiposité.
4. Hypotrichie.
5. Céphalées.
6. Troubles vaso-moteurs.
7. Troubles respiratoires.
8. Etat de somnolence pathologique.
9. Troubles psychiques.

Les neuf derniers parmi ces symptômes sont sans doute à rattacher à un trouble cérébral. Günther arrive à la conclusion que ce centre est probablement localisé dans la couche basale du diencéphale et serait relié intimement au système endocrinien.

Rosenow en 1929 exposa une théorie basée sur des observations cliniques et des études expérimentales, admettant l'existence d'un centre régulateur sanguin, avec siège dans le système strié-pallidal. Cet auteur a pu constater dans deux cerveaux, provenant d'individus morts de leucémie lymphatique chronique, dans la région du striatum et son voisinage des lésions macroscopiques. Il a réussi dans la suite à obtenir chez l'animal, par piqûre du striatum ou de la région thalamique, une leucocytose neutrophile avec déviation à gauche de la formule d'Arneth. Cet auteur, ainsi que Kurt Moser, a recherché s'il existait des modifications de la formule blanche dans les syndrômes cliniques relevant d'altération des ganglions centraux. Rosenow a trouvé chez environ 30 cas de parkinsonisme post-encéphalitique un taux élevé de leucocytes, atteignant la limite supérieure de la normale, et même des leucocytoses franches. Ainsi dans un des cas, la leucocytose fut de 15.000.000 de globules blancs, dans cinq cas les valeurs oscillaient entre 13.000 et 10.000, dans dix cas entre 10.000 et 8.000. La formule leucocytaire, en outre, se trouvait souvent changée dans le sens d'une neutrophilie ou d'une déviation à gauche. Il s'agissait bien entendu toujours de cas

devenus absolument stationnaires. Chez quatre artérioscléreux avec paralysie agitante, Rosenow a noté des leucocytoses entre 10.000 et 12.500, chez deux autres cas en outre, une neutrophilie avec déviation à gauche. Trois cas de tumeurs de la région des ganglions centraux révélaient une forte leucocytose sanguine. De toutes ses recherches Rosenow arrive à la conviction qu'on trouve très fréquemment dans les affections des ganglions centraux, des changements dans la composition du sang blanc, sous forme d'une leucocytose neutrophile et il pense que les altérations sont sous la dépendance d'un centre nerveux cérébral. Kurt Moser, qui de son côté a apporté une série d'observations semblables, confirme les données de Rosenow et trouve ces altérations de la formule blanche, plus spécialement lorsqu'il s'agissait de tumeurs siégeant au niveau des ganglions centraux.

Guillain, Lechelle et Garcin ont rapporté en février 1931 à la Société de Biologie, différents cas de polyglobulie associés à des syndrômes hypophysaires et hypophyso-tubériens. Ils ont en effet observé un certain nombre de syndrômes hypophysaires et hypophyso-tubériens (diabète insipide, syndrome adiposo-génital, acromégalie), associés à une polyglobulie nette, avec ou sans érythrose. Lechelle, Douady et Joseph ont rapporté à la Société des Hôpitaux l'observation suivante : syndrome adiposo-génital avec diabète sucré, exophtalmie bilatérale et hémiparalysie droite des nerfs de l'étage antérieur du crâne dus à une tumeur de la base du crâne. Le malade présentait une érythrose marquée et l'examen sanguin donna : globules rouges : 6.200.000. Hgb : 100 %, globules blancs : 14.600 ; la formule leucocytaire : polynéutro 70 %, grands et moyens mono : 26 %, lymphos 4 %, pas d'anomalies des hématies.

Deuxième malade. — A la suite d'un épisode infectieux avec diplopie (névrite épidermique vraisemblable), apparition d'un syndrome adiposo-génital avec narcolepsie survenant par crises, polyurie, érythrose et polyglobulie (glob. r. : 5.760.000, globules blancs 11.100).

Troisième malade. — A la suite d'un traumatisme cranien, diabète insipide avec polyurie de 12 litres, tendance à l'obésité, polyglobulie sans aucune érythrose (glob. rouges : 6.970.000, globules blancs 8.700, Hgb 90 %).

Quatrième malade. — Jeune femme avec acromégalie débutive et polyglobulie nette.

Cinquième malade. — Jeune homme avec syndrome adiposogénital par tumeur de la poche de Rathke. Aucune érythroïse, mais globules rouges : 6.380.000, globules blancs 9.200. Formule leucocytaire : poly neutro : 47 %, eosinos : 4 %, grands monos : 9 %, moyens monos : 28 %, lymphos : 12 %, Hb 70 % (note personnelle : ce qui frappe dans ces observations, c'est la monocytose et l'augmentation relativement peu élevée de l'Hb).

Voici les hypothèses pathogénétiques formulées par ces auteurs :

Il est possible que des lésions osseuses de la base du crâne agissent comme facteur irritatif local sur l'érythropoïèse générale (peu plausible). Il est plus vraisemblable d'admettre l'existence à la base du cerveau d'un centre de l'érythropoïèse dont l'irritation provoquerait une suractivité fonctionnelle de la moelle des os. Ceci explique l'absence possible de la polycythémie dans d'autres syndrômes de la région hypophyso-tubérienne, une lésion de ce centre, encore à localiser, étant nécessaire pour la réalisation de la polyglobulie.

Conclusions. — Nous avons passé en revue les différentes théories émises pour expliquer la pathogénie de l'érythrémie ou maladie de Vaquez.

Leur nombre élevé montre que l'accord est loin d'être fait.

Les théories tendant à prouver que cette affection est due à un trouble endocrinien, probablement complexe, sont les plus intéressantes, et les plus fécondes. Il est cependant prématuré de conclure en faveur de l'une ou de l'autre.

Traitement. — Partant de l'idée que la polyglobulie est la conséquence d'une destruction déficiente des globules rouges on a recouru aux médicaments hémolysants. Le **toluylendiamine** a trouvé son emploi et Eppinger relate des résultats favorables sans danger aucun pour le malade. Comme beaucoup d'autres, cet auteur a pourtant dû abandonner ce médicament en faveur de la phénylhydrazine parce qu'il a vu apparaître chez beaucoup de malades, au cours du traitement, des diarrhées profuses.

Le **benzol** à son tour a été employé. Il est rejeté par Eppinger parce que, pour avoir une action, il faut en donner de grandes quantités qui, en règle générale, sont mal supportées, et parce qu'il n'a pas vu de bons résultats du traitement benzolique. Magnus, par contre, conseille son emploi et le prescrit sous forme de benzol puriss. 15 gouttes trois fois par jour. Selling est arrivé, par des recherches expérimentales, à la conclusion que le benzol attaque le système hématopoïétique dans son ensemble, tout en agissant plus intensément sur le tissu myéloïde que sur le tissu lymphoïde. Ce sont avant tout les globules rouges nucléés de la moelle osseuse qui sont détruits, tandis que les globules rouges du sang circulant sont moins touchés. Cliniquement, on voit en effet une diminution des globules rouges et une atténuation des symptômes subjectifs. Dans plusieurs cas pourtant on a vu des effets secondaires nocifs sur les reins et des troubles stomacaux ont souvent fait arrêter le traitement. Mais ce n'est pas toujours le cas et Gaisböck a eu des résultats très favorables chez un malade soumis au traitement benzolique pendant plus de dix ans ; cet auteur est persuadé qu'on peut arriver, par un dosage approprié, à déprimer la fonction érythroblastique exagérée par un traitement intermittent au benzol, de sorte qu'il résulterait toujours pour un temps plus ou moins long, un bien-être subjectif et, objectivement, un état sanguin quasi normal.

Turck déjà, et bien d'autres après lui, a essayé de traiter la maladie de Vaquez par de fortes doses d'**arsenic** (sous forme de liqueur de Fowler) et il a de sorte pu provoquer des rémissions. Mais ce médicament n'a guère trouvé une large application thérapeutique dans l'érythrémie.

Schuermanns a administré à des polyglobuliques du **bicarbonat de soude** à haute dose, et il a vu le nombre des globules rouges diminuer sans que les chiffres de leucocytes et la formule leucocytaire ni le taux de l'hémoglobine se soient modifiés.

En même temps on obtint une amélioration de l'état général, entre autres des douleurs au niveau des os longs. Il n'y a pas d'effet curatif, l'amélioration ne subsistant pas lorsque le traitement a été interrompu.

Chauffard et Troisier communiquent des résultats semblables à l'aide de **citrate de soude**.

Begg et Belmore préconisent l'emploi de la **quinine** à haute dose.

Comme traitement purement symptomatique et accessoire à une thérapeutique efficace on a souvent préconisé les **saignées** répétées. En effet, la diminution de la masse sanguine chez les polyglobuliques qui sont, comme nous le savons, des pléthoriques, entraîne une amélioration notable de différents symptômes subjectifs tels que céphalées, bouffées de chaleur, vertiges, etc. Nous avons entendu se plaindre une malade de l'arrêt de sa menstruation parce qu'elle se sentait soulagée pendant ses règles. Le même effet procurait à une autre de nos malades, de petits épistaxis matinaux. Pourquoi donc ne pas intervenir pour provoquer artificiellement ces pertes sanguines bienfaisantes?

Hörber a vu baisser, par des saignées répétées de 500 à 700 cc de sang les érythrocytes de 10.700.000 à 4.700.000. Mais malheureusement les résultats ne sont que symptomatiques et passagers.

Magnus, Hofheinz, Eppinger, Jagić, Ascher et d'autres recommandent de saigner les malades de temps à autre. Mais il y a d'autres auteurs qui trouvent ce procédé illusoire et inactif, quelques-uns même nuisible. Ces derniers craignent de provoquer par des saignées répétées une stimulation des centres hématopoïétiques, donc un résultat diamétralement opposé à celui qu'on désire.

L. Takacs a fait des essais thérapeutiques intéressants. Partant du fait qu'en buvant de grandes quantités d'eau ou par des injections intraveineuses de dextrose, de solution physiologique hypo ou isotonique, les valeurs de l'hémoglobine et des érythrocytes tombent, cet auteur a essayé avec succès d'abaisser ces valeurs par des injections intraveineuses d'eau distillée, et il a employé avec un bon résultat, paraît-il, ce procédé chez deux polyglobuliques.

D'après les observations de Pfeiffer et Böttner, la **ponction lombaire** a été trouvée être un bon moyen thérapeutique accessoire.

On peut appuyer les résultats thérapeutiques par un

régime approprié (diète lacto-végétarienne) et en évitant le surmenage corporel et cérébral. Le lait est recommandable comme aliment par sa pauvreté en fer. Tout en se ménageant, le malade doit pourtant éviter une vie trop sédentaire.

Il est établi que la pauvreté de l'air en oxygène provoque une augmentation des érythrocytes. On peut donc vice-versa admettre une diminution des érythrocytes par la respiration d'un air très riche en oxygène. Ces réflexions ont été le point de départ de l'essai thérapeutique par les **inhalations d'oxygène** chez les polyglobuliques. Koranyi et Bence, et Seifert ainsi que Jagić ont vu des effets favorables par ce procédé tandis que Ehrlich n'a pas pu influencer ses polyglobuliques en leur faisant inhaler de l'oxygène.

Pour diminuer la viscosité élevée du sang et favoriser en sorte la circulation, Stähelin et d'autres ont essayé le **iode**. Münzer donne des comprimés de **thyroïdine**, Gaisböck du **iodethyrine** avec des résultats favorables. Les études de Waser, Motoi Yamada, paraissent révéler une certaine corrélation entre la thyroïde et la moelle osseuse en ce sens que, la première exerce une action stimulatrice sur la fonction hématopoïétique de la moelle osseuse. En se basant sur ces recherches, Gaisböck se demande si on ne pourrait pas arriver à un résultat thérapeutique par l'ablation partielle de la glande thyroïde.

La **splénectomie** est formellement contre indiquée dans la maladie de Vaquez. Conseillée par Rosengart, elle a entraîné la mort dans les cas de Blad et Reucki, a été sans résultat dans celui de Schneider, mais Rydgaard prétend avoir constaté une guérison de deux ans. Croyon et Clop nous transmettent l'effet désastreux de la splénectomie dans un cas de mycose splénique accompagnée de polycythémie.

Au Congrès de Chirurgie de 1927, Henschen plaide contre la splénectomie parce que, partageant l'opinion que Lefas a exposé dans sa thèse, il croit que le foie suppléerait pendant longtemps la rate dans son rôle hémolytique, et que la polyglobulie n'apparaîtrait que quand le foie, à son tour profondément touché, aurait perdu sa faculté de compensation. Il fait donc de la polyglobulie une contre indication à la splénectomie, car pour cet auteur, l'apparition de la polyglobulie marque précisément l'atteinte du foie, et l'extirpation de la rate de ce fait deviendrait inutile.

On a vu dans quelques cas une polycythémie faire suite à une splénectomie, comme dans les cas de Schupfer, Cominotti,

Küttner et Hirschfeld. Mais ces polyglobulies post-opératoires ont généralement été transitoires.

Les derniers temps nous ont apporté deux faits nouveaux qui parlent en faveur d'une action antagoniste entre foie et rate en ce qui concerne l'influence sur l'appareil érythropoïétique. D'un côté nous pouvons guérir des anémies pernicieuses par l'ingestion de foie ou d'extraits de foie, de l'autre côté on connaît actuellement l'action favorable de la rate ou de ses extraits dans beaucoup de cas d'érythrémie. Soula et Tapie, dans une communication faite au XX^{me} Congrès de Médecine de Montpellier, en octobre 1929, et Radji, dans sa thèse écrite sous leur inspiration, décrivent comme un effet régulier de l'ingestion d'extrait de rate l'augmentation des globules rouges et de l'hémoglobine, et la leucocytose à prédominance monocytaire. En 1925, dans son article « L'opothérapie splénique, traitement de choix de la tuberculose », Bayle démontre l'effet heureux de l'extrait splénique sur l'état anémique des tuberculeux. Or, depuis quelques années, nous voyons attribuer à l'extrait **splénique** de nouvelles indications diamétralement opposées aux faits cités, c'est-à-dire on ne veut plus par cette médication, augmenter les chiffres globulaires, mais bien au contraire on cherche à déprimer le surplus en globules rouges dans l'érythrémie.

Lichtwitz et Franke ont, les premiers, expérimenté l'extrait splénique chez des polyglobuliques et ont obtenu des résultats très encourageants. Les érythrocytes tombent rapidement par cette thérapeutique, tandis que les valeurs de l'hémoglobine ne baissent que peu ou se maintiennent au même niveau. Après arrêt de la cure pendant une semaine, ces deux auteurs ont vu remonter les chiffres des érythrocytes. Ils conseillent beaucoup de prudence dans le traitement parce qu'ils ont vu, après une certaine durée, le taux des érythrocytes atteindre des valeurs subnormales. Il est donc indiqué de faire de fréquents examens de sang pendant le traitement. Nipperdey presque en même temps que Lichtwitz et Franke, a employé l'extrait de rate chez les polyglobuliques à la clinique de Van der Velden à Charlottenbourg.

Cet auteur administrait aux malades du « splenoglandol » en ampoules ou du « Splenotrat » par voie buccale (une cuillère à soupe trois fois par jour) ; les deux préparations ont environ les mêmes effets. Nipperdey a pu provoquer, par de petites doses, une action stimulante sur l'hématopoïèse, par des doses

plus élevées par contre, l'effet anémisant désiré. Chez les personnes saines, on n'arrive pas à baisser le nombre des érythrocytes par des extraits de rate. Le traitement prolongé chez les polyglobuliques abaisse les chiffres globulaires jusqu'à un point qui ne peut être dépassé, même en augmentant les doses.

Friedemann et Deicher ont eu des résultats semblables.

(Mayr et Moncorps conseillent l'opothérapie splénique dans les états éosinophiliques et dans différentes dermatoses qui accompagnent souvent ces états.)

Voici l'observation faite par Nipperdey :

« Femme de 35 ans. Début du traitement le 5 décembre 1927. La malade absorba chaque jour 250 gr. de rate, soit en tranches, garnies de chapelure et revenues au beurre avec des pommes et des oignons hachés fins, soit en hachis avec des épices, des câpres, des tomates, des champignons, des cornichons, soit encore cuites à la vapeur avec du beurre, de la crème et du jus de citron. Ou bien sous forme de bouilli bien passé, bien relevé, pris en sandwiches, en potage ou en boulettes, soit enfin écrasés crus dans une limonade de fruit. Il fallait apporter beaucoup de soin et de variété à ces préparations culinaires pour faire accepter en aussi grande quantité un morceau habituellement peu appétissant. La malade suivit son régime très régulièrement sans autre traitement et la chute de la polyglobulie fut rapide.

1 ^{er} décembre 1927	globules rouges	8.135.000	Hb	160
16 février 1928	»	»	5.255.000	Hb 106

L'ingestion de rate ayant été suspendue pendant une semaine, les chiffres remontèrent. L'ingestion de la rate en nature devenant difficile, Nipperdey recourut alors à des extraits de rate en poudre qu'il donna d'abord à la dose de 3 cuillerées à soupe par jour ; pas d'amélioration. Il tripla alors la dose : 3 cuillerées à soupe trois fois par jour. La courbe s'abaissa de nouveau. Chaque fois que l'extrait de rate est arrêté, le chiffre des globules rouges remonte au bout de huit jours. »

Plusieurs autres auteurs rapportent, par contre, des échecs de la splénothérapie. Ainsi P. Emile Weil a essayé la rate sans succès. Nipperdey insiste sur le fait qu'il faut donner de fortes doses pour avoir la réaction voulue. La dose favorable, le seuil, varie d'un malade à l'autre, mais n'est jamais inférieure

à 250 gr. de rate fraîche ou à la quantité équivalente d'extrait de rate.

Contrairement à Lichtwitz et Franke, Nipperdey ne croit pas qu'on puisse arriver, par un traitement excessif, à des valeurs au-dessous de la normale. Högler, par contre, conseille aussi beaucoup de prudence dans l'administration de rate ou d'extrait de rate, ayant lui-même vu un malade arriver au cours du traitement à des chiffres subnormaux. Il admet une analogie d'action entre la radiothérapie et la splénothérapie en ce sens que dans les deux traitements une dose excessive peut entraîner une anémie grave.

Jagić arrive à la conviction que d'après les expériences poursuivies jusqu'à l'heure actuelle, les résultats de l'opothérapie splénique chez les érythrémiqes sont incertains, inactifs même.

Hofheinz et Köhler n'ont eu, eux aussi, aucun résultat par la splénothérapie. Hofheinz administra à ses malades pendant quatre semaines environ 400 gr. de rate par semaine. Kahler donna à quatre malades pendant 3 à 8 semaines quotidiennement 50 gr. d'une préparation splénique et dans deux cas qui supportaient mal l'extrait, il prescrivit 250 gr. de rate fraîche par jour.

Högler pense cependant que dans ces cas d'échec on aurait pu peut-être, en continuant longtemps la thérapeutique, arriver à des résultats plus satisfaisants.

Shepard Shapino et Florence Hulton Frankel (New-York City) ont donné de la rate et de la moelle osseuse en parties égales et ont obtenu une augmentation des globules rouges et de l'hémoglobine.

Stephan, partant d'un point de vue tout nouveau, a émis une nouvelle théorie pathogénétique et par la suite de nouvelles indications thérapeutiques. Cet auteur admet que les anémies pernicieuses comme les polyglobulies, sont dues à un trouble de la fonction de l'écorce surrénale, chargée de maintenir à un taux constant le nombre des globules rouges. Le foie n'a pas, d'après cet auteur, une action spécifique sur l'anémie pernicieuse, ni la rate sur la polyglobulie : mais le foie aussi bien que la rate peuvent être administrés pour rééquilibrer la fonction régulatrice troublée de l'écorce des surrénales, sans qu'on leur attribue une action directe sur l'anémie ou sur la polyglobulie.

Les conclusions thérapeutiques de Stephan sont les suivantes :

a) Le foie doit avoir une action favorable aussi bien sur la polyglobulie que sur l'anémie pernicieuse.

b) La rate doit agir favorablement sur l'anémie pernicieuse puisqu'elle agit en réglant la fonction surrénale.

c) L'écorce surrénale doit être le traitement de choix pour améliorer et les polyglobulies et les états anémiques. Nous ne voyons donc plus, d'après l'idée de Stephan, dans le traitement de Whipple un moyen thérapeutique spécifique de l'anémie pernicieuse, mais une méthode qui doit fournir les mêmes résultats favorables dans les polyglobulies. Les résultats thérapeutiques de Stephan paraissent confirmer cette manière de voir. Voici une de ses observations :

Malade ayant un taux de globules rouges de 7.600.000 et 125% d'hémoglobine. Du 26. X. au 2. XI. inclusivement on donne 200 gr. de foie frais par jour au repas de midi. La polyglobulie observée pendant plusieurs semaines fait une chute critique à des valeurs normales le troisième jour. Après arrêt du traitement, le huitième jour, l'état sanguin normal se maintient pendant plusieurs semaines sans aucun traitement. Dans toutes les observations de Stephan la chute rapide des érythrocytes est frappante. Le nombre de ceux-ci baisse en quelques jours à des valeurs normales ou subnormales avec une diminution correspondante de la valeur absolue en hémoglobine.

Stephan en outre a obtenu des résultats favorables en traitant des anémies pernicieuses par la rate ou l'extrait de rate.

Conformément à son idée pathogénétique il a traité ses malades par l'écorce surrénale et il est arrivé aux conclusions suivantes. En administrant par la bouche un extrait de toutes les couches de l'écorce surrénale dépourvues d'adrénaline, additionné d'acide désoxycholique et pris à jeun à la dose de 20 gouttes, dose qui représente une surrénale de porc, on arrive à faire diminuer en quelques heures les symptômes pathologiques opposés : augmenter de 25% les hématies dans l'anémie pernicieuse ou au contraire les diminuer de 7,8 à 5,8 millions dans la polyglobulie en 24 heures. Ces effets sont obtenus avec des équivalents de 3 à 4 gr. d'organe frais.

Nous avons essayé nous-même cette thérapeutique nouvelle.

A ce propos nous avons employé le produit livré par la Fabrique pharmaceutique « Pharmagans » à Oberursel, près de Francfort-sur-Main, dénommé *Nerihorn*, dont dix gouttes correspondent au principe actif de l'écorce d'une surrénale. L'administration du *Nerihorn* doit avoir lieu le matin à jeun, une demi-heure avant le petit déjeuner. On donne dix à quinze gouttes dans une demi-cuillerée à soupe d'eau et après l'ingestion on laisse boire le malade une seconde demi-cuillerée à soupe d'eau pure.

Tout en poursuivant le traitement chez un polyglobulique nous avons étudié l'action du *Nerihorn* sur le sang des cobayes. Malheureusement les résultats ont été fort décevants, les cobayes réagissant peu et irrégulièrement au *Nerihorn*. Nous avons commencé à donner à deux cobayes par la bouche des doses différentes de *Nerihorn*. Or, quelquefois le cobaye vomissait une partie du médicament, et pendant l'ingestion qui se faisait par une seringue mise dans la bouche de l'animal, on perdait toujours une partie du liquide (le procédé de la sonde stomacale avait dû être abandonné parce qu'il provoquait presque toujours des vomissements). Nous nous sommes décidés alors à injecter à l'un des cobayes le produit sous la peau.

A côté des deux cobayes en traitement, nous avons un cobaye témoin pour contrôler les oscillations quotidiennes normales du nombre des globules rouges chez un animal sain. Voici les résultats :

Cobaye A.

- Le 2.II.31 érythrocytes 5.208.250.
- Le 3.II.31 3 gouttes *Nerihorn* par la bouche.
- Le 4.II.31 5 gouttes de *Nerihorn* par la bouche.
Erythrocytes 6.118.125.
- Le 5.II.31 8 gouttes de *Nerihorn* par la bouche.
- Le 6.II.31 10 gouttes de *Nerihorn* par la bouche.
Erythrocytes 4.361.125.
- Le 7.II.31 10 gouttes de *Nerihorn* par la bouche.
Erythrocytes 5.208.250.
- Le 9.II.31 Erythrocytes 4.737.625.

Cobaye B.

- Le 3.II.31 2 gouttes de Nerihorn par la bouche.
 Le 4.II.31 2 gouttes de Nerihorn dans 2 cm³ d'eau par voie sous-cutanée.
 Erythrocytes 4.549.375.
 Le 5.II.31 5 gouttes de Nerihorn par voie souscutanée.
 Le 6.II.31 8 gouttes de Nerihorn par voie souscutanée.
 Erythrocytes 4.392.500.
 Le 7.II.31 8 gouttes de Nerihorn par voie souscutanée.
 Le 9.II.31 Erythrocytes 4.267.000.

Cobaye C. (sain)

- Le 3.II.31 Erythrocytes 4.984.626.
 Le 4.II.31 Erythrocytes 4.674.875.
 Le 5.II.31 Erythrocytes 3.859.125.

OBSERVATIONS

Observation 1.

Nous avons essayé de traiter au Nerihorn un homme de 55 ans atteint d'une polyglobulie importante datant de 1927.

24.I.1931. *Status sanguin* : Erythrocytes 6.682.875
 Hémoglobine 135 % (Sahli)
 Globules bl. 16.012.

Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutrophiles	75	%
Polynucléaires éosinophiles	4	%
Polynucléaires basophiles	1	%
Monocytes	2,5	%
Lymphocytes	16,5	%
Métamyélocytes	1	%

Beaucoup de neutrophiles jeunes, un normoblaste. Anisocytose.

Nous avons commencé le traitement le 28 janvier 1931 en administrant au malade à jeun 12 gr. de surrénale fraîche (de bœuf) hachée dans une tasse de bouillon. 15 minutes plus tard le malade vomit tout, ce qu'il attribua au fait que le bouillon était trop salé.

Le 27 janvier 1931, on redonne 12 gr. de surrénale fraîche et hachée dans du bouillon non salé. Cinq heures plus tard le status sanguin donne :

Erythrocytes 10.138.125
 Hémoglobine 130 %

Formule leucocytaire :

Polynucléaires	neutrophiles	88	%
»	éosinophiles	0,25	%
»	basophiles	0,25	%
Lymphocytes		8	%
Monocytes		3	%

Pas de myélocytes, pas de normoblastes.

Le 28 janvier, le matin à jeun, 6 gr. de surrénale hachée dans du bouillon.

Le 29, 12 gr. de surrénale hachée. Quelques heures après malaises, vomissements et diarrhée profuse. Le malade se plaint de fortes douleurs stomacales et refuse de prendre du bouillon.

Le 31, Erythrocytes	8.251.625.
Hémoglobine	130 %
Leucocytes	11.112.

Formule leucocytaire :

Polynucléaires	neutrophiles	54,5	%
»	éosinophiles	1	%
»	basophiles	0,5	%
Lymphocytes		15,5	%
Monocytes		6,5	%
Myélocytes		1	%
Métamyélocytes		1	%

Le 1^{er} février, à cause de l'approvisionnement difficile de surrénale fraîche, on commence le traitement au Nerihorn, 10 gouttes le matin à jeun.

Le 2, 10 gouttes de Nerihorn Gans.

Erythrocytes	6.396.500
Hémoglobine	115 %

Le 3, 10 gouttes de Nerihorn Gans.

Erythrocytes	6.557.375
Hémoglobine	106 %

Le 4, 10 gouttes de Nerihorn.

Le 5, idem.

Erythrocytes	7.686.875
Hémoglobine	115 %
Leucocytes	15.877

Formule leucocytaire :

Polynucléaires	neutrophiles	79	%
»	éosinophiles	2	%
»	basophiles	0	%
Lymphocytes		16	%
Monocytes		3	%

Le 6, 10 gouttes de Nerihorn.

Le 7, Erythrocytes 8.345.750.

Du 7 au 12, on donne 15 gouttes de Nerihorn.

Le 9, Erythrocytes 7.592.750

Hémoglobine 105 %

Le 12, Erythrocytes 8.126.125

Hémoglobine 120 %

Du 12 au 17, on donne 20 gouttes de Nerihorn.

Le 17, érythrocytes 7.624.125.

Vu l'insuccès du traitement, on recourt dès lors à la radiothérapie.

Observation N° 2.

Nous avons essayé en outre le traitement au Nerihorn chez une malade atteinte d'anémie pernicieuse grave, sans pouvoir influencer son état sanguin et sans retarder la marche progressive de la maladie vers la mort.

Observation N° 3. E. P., 63 ans.

17.III.1931 Erythrocytes 5.365.125

Hémoglobine 105 %

Leucocytes 7.610.

A partir du 18.III.1931 jusqu'inclusivement le 26.III, le malade reçoit 10 gouttes de Nerihorn chaque matin à jeun.

Le 19, Erythrocytes 5.427.875

Hémoglobine 105 %

Le 21, Erythrocytes 5.396.500

Hémoglobine 105 %

Le 26, Erythrocytes 5.365.125

Hémoglobine 100 %

Toutes les trois observations représentent donc un échec du traitement préconisé par Stephan.

Parmi les médicaments hémolysants, la **phénylhydrazine** préconisée en 1918 par Eppinger et Kloss occupe la première place. Partant des deux conceptions pathogénétiques de la maladie de Vaquez, ces deux auteurs ont la conviction que pour améliorer l'érythrémie, il faut ou bien chercher à déprimer

l'hyperfonctionnement de l'appareil érythroblastique ou bien exagérer la destruction globulaire. Pour remplir la première condition, on a employé le benzol : pour la seconde la phénylhydrazine.

Ce furent Hoppe-Seyler et Georg qui observèrent les premiers en 1884 l'action hémolytique des dérivés hydrazéniques et ils utilisèrent le chlorhydrate de phénylhydrazine pour provoquer chez le chien des anémies expérimentales.

Cliniquement la phénylhydrazine est une base, dérivé phénolé de l'hydrazine, très voisine par sa formule de l'antipyrine ($C_6H_5-NH-NH_3$). C'est un liquide jaune très toxique qui s'altère très rapidement à l'air. Aussi utilise-t-on plus volontiers en thérapeutique un de ses sels, et notamment le chlorhydrate, qui est un produit cristallisé assez stable, moins toxique que la base. Les solutions de chlorhydrate se décomposent à l'air, aussi emploie-t-on en clinique le sel cristallisé que l'on conserve dans des capsules de gélatine. Par oxydation le noyau benzolique est mis en liberté et c'est sans doute de cette réaction que découlent les propriétés fondamentales du produit. In vitro, en présence de sang, la phénylhydrazine décompose l'hémoglobine en pigments et protéines par réduction (Rivoire).

En 1908, Wells a étudié la toxicité de l'hydrazine chez les chiens. A l'autopsie de chiens empoisonnés avec de fortes doses du produit, cet auteur a observé des lésions de dégénérescence graisseuse du foie analogues à celles causées par le phosphore, mais qui en diffèrent par le siège centro-lobulaire des lésions et par le fait qu'elles ne s'accompagnent jamais de lésions analogues des autres organes.

Eppinger et Kloss ont donné la première fois la phénylhydrazine dans la maladie de Vaquez et l'ont administrée par voie hypodermique. Plus tard on a préféré la voie buccale à la voie parentérale (Strasburger et Taschenberg). Eppinger et Kloss ont enregistré de très bons résultats et ils recommandent vivement ce médicament. Ils prescrivent par voie souscutanée une dose maximale de 10 cm³ d'une solution à 5%. Le nombre des érythrocytes et le taux de l'hémoglobine tombent promptement et les deux auteurs ne voient aucun inconvénient à cette médication. Les résultats ne sont d'ailleurs que passagers. Mais la phénylhydrazine, d'après Eppinger et Kloss, est très bien supportée et on peut recommencer la cure si les chiffres globulaires réaugmentent, parce que la phénylhydrazine n'épuise pas son action.

Voici les désavantages du traitement cités par les deux auteurs : L'injection par suite de la mauvaise solubilité dans l'eau est douloureuse. Après l'injection les malades accusent de légères brûlures au lieu d'application. C'est pour cette raison qu'Eppinger et Kloss préfèrent actuellement administrer le médicament par voie buccale. Souvent, pendant le traitement, les urines prennent une coloration brune foncée et on y décèle facilement de l'urobiline et de l'urobilinogène. On a rarement un ictère visible. Pendant le traitement la rougeur des muqueuses et du visage ainsi que la distension des veines diminuent remarquablement.

Taschenberg n'est pas si affirmatif. Il a, de même que Naegeli, vu des échecs de ce traitement. Au bout de trois mois apparut chez l'un de ses malades de l'ictère, de l'oedème des jambes avec urine noire et des accidents ischémiques du côté des orteils. Un autre malade a été traité en juin et juillet 1929 par 7,25 gr. de phénylhydrazine. Dans la suite le nombre des globules rouges monta tandis que le taux de l'hémoglobine baissait fortement. Par des saignées répétées, le nombre des globules rouges descendit finalement aussi de 14 millions à 6.500.000 à la fin du mois d'août. La reprise du traitement par la phénylhydrazine à plus faibles doses qu'auparavant provoqua alors, contrairement à toute attente, une anémie grave (1 million de globules rouges et 30 % d'hémoglobine) et en même temps une réaction myéloïde.

Des observations semblables ont été faites par Bryan, par Griffin et Milton, Counoer. Altnow et Carey, eux aussi ont étudié l'action de la phénylhydrazine et ont pu provoquer l'amélioration complète par une dose totale de 2,6 gr. donnée par doses de 0,10 gr. pendant dix jours.

Gazzotti rapporte un cas d'érythrémie dans lequel le traitement avec la phénylhydrazine par voie hypodermique d'abord, et ensuite par voie buccale, dans l'espace d'un mois et quelques jours, provoquait une diminution remarquable du nombre des globules rouges et blancs et entraînait une amélioration sensible des troubles accusés par le malade. Ryser relate l'histoire d'un cas de polycytémie sans splénomégalie, dont le nombre des érythrocytes, après un traitement à la phénylhydrazine pendant huit semaines, baissait de 9,3 à 6,2 millions et le taux de l'hémoglobine de 140 % à 110 %. Halix attire l'attention sur l'action cumulative de la phénylhydrazine. Chez un malade traité par cet auteur, les érythrocytes, peu après l'arrêt de la phénylhydrazine, tombèrent

de 6,9 millions à 4,5 millions. Vaquez et Mouquin ont rapporté à l'Académie de Médecine (le 7 mai 1929) l'observation de trois malades atteints d'érythémie qui ont été remarquablement améliorés avec retour du sang à la normale, par le chlorhydrate de phénylhydrazine. L'un de ces malades, traité auparavant par la radiothérapie, n'en avait éprouvé aucune amélioration. La guérison, chez un des malades en observation, a persisté depuis un an. Milton Counoer et Griffin recommandent beaucoup de prudence dans le traitement par la phénylhydrazine. Chez un malade porteur depuis peu de temps d'une thrombose, une très petite dose de phénylhydrazine a aggravé cette dernière. Chez un autre, d'âge avancé et souffrant depuis longtemps de polycythémie, il se développa, après le traitement à la phénylhydrazine, une thrombose extensive. En résumant, ces deux auteurs conseillent :

1. Les polycythémiques avancés alités ne doivent pas recevoir de la phénylhydrazine.

2. Il faut instituer ce traitement avec beaucoup de précautions chez les malades de plus de 60 ans, ceux atteints d'artériosclérose ou de troubles viscéraux.

3. Les malades qui ont eu auparavant des thromboses doivent être traités très prudemment.

Rivoire conseille de toujours se rappeler :

a) que la phénylhydrazine est un poison violent particulièrement toxique pour le foie : il faut donc la manier avec beaucoup de prudence, particulièrement chez les hépatiques.

b) L'élimination urinaire du médicament étant très lente, il faut cesser son administration avant d'avoir atteint l'action hémolytique désirée.

c) Les doses faibles du médicament ne sont pas dangereuses, même prolongées très longtemps, à condition d'être discontinues.

d) Il n'y a aucune accoutumance à la drogue, même après plusieurs années de traitement la même dose produit exactement le même effet hémolytique chez le même sujet.

Il faut d'abord, avant d'instituer un traitement, examiner le malade : dépister une cirrhose du foie, rechercher dans son passé s'il n'y a pas eu de thrombose veineuse spontanée. Il

faut également essayer de fixer la date du début de la maladie (les vieilles polyglobulies donnent plus facilement des accidents que les récentes : la prudence s'impose alors davantage). Commencer alors le traitement avec des doses faibles. On administre le chlorhydrate cristallisé par voie buccale, dans des capsules gélatinées. On débute d'ordinaire par des doses journalières de 10 ctgr, en deux fois. Il faut suivre l'action du remède par des examens de sang quotidiens. Si la leucocytose-témoin apparaît au bout de quatre à cinq jours, continuer la même dose ; sinon, l'augmenter légèrement. Il est inutile et dangereux de dépasser la dose quotidienne de 30 ctgr., la dose totale de 3 gr., ; la durée du traitement ne doit pas excéder dix jours. Rapidement apparaît un subictère, témoin de l'hémolyse : en même temps, on observe souvent une sensibilité douloureuse de la région splénique. Lorsque le chiffre des hématies atteint six millions environ, suspendre le traitement. Au bout d'une huitaine de jours le nombre des globules rouges sera devenu normal, par suite de l'action prolongée du médicament. Il faut, à cette phase du traitement, surveiller le nombre des plaquettes sanguines et, si celles-ci augmentent trop, faire lever le malade, le faire masser, afin d'essayer d'éviter l'apparition possible de thromboses veineuses.

Barta a observé beaucoup de thromboses après un traitement à la phénylhydrazine et ses recherches l'ont amené aux conclusions suivantes :

1. Par la phénylhydr., les plaquettes sanguines se multiplient : cette multiplication est sous la dépendance d'une plus grande activité des mégaloctes.

2. La contenance du sang en fibrine augmente, de sorte que la faculté d'agglutination des plaquettes sanguines augmente aussi.

Nous avons nous-même traité une malade polycythémique par la phénylhydrazine et le résultat a été excellent, sans aucune action nocive secondaire. Contrairement au malade de Vaquez et Mouquin, cette malade a réagi très promptement à la phénylhydrazine, bien qu'elle ait subi avant, au cours de son hospitalisation, un traitement aux rayons X.

Première observation. G. K., femme de 46 ans.

Le status sanguin du 17 octobre 1929, date du commencement du traitement à la phénylhydrazine, était le suivant :

Erythrocytes :	7.296.000	
Leucocytes :	10.100	Taux Hgb : 1,13
Hb (Sahli) :	164 %	

Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutro :	65,16 %	} 77 %
Poly. neutrophiles jeunes :	11,80 %	
Eosinophiles :	5,66 %	
Basophiles	0,5 %	
Monocytes	4,5 %	
Lymphocytes	11,3 %	

Nous avons en outre trouvé deux myélocytes, pas de normoblastes, une légère anisocytose et poikilocytose.

Après un traitement ininterrompu à la phénylhydr., voici le status mesuré une année plus tard : 8 février 1930 :

Erythrocytes . .	5.552.000
Leucocytes . . .	13.900
Hb (Sahli) . . .	143 %
F. Index	1,3 %

Formule leucocytaire :

Poly. neutro . . .	61 %
Poly. jeunes . . .	20 %
Eosinophiles . . .	6 %
Basophiles	0 %
Monocytes	0 %
Lymphocytes . . .	10 %
Plaquettes sanguines	477.472
Temps de coagulation :	24 minutes.

On avait commencé à donner à la malade 0,05 gr. de chlorhydr. de phénylhydr. ; d'abord une fois par jour, puis deux fois, ne dépassant jamais une dose maximale de 2,5 gr. La malade peu à peu fixait elle-même le moment de reprendre le traitement, savait, d'après l'intensité des symptômes, évaluer la dose. Depuis une demi-année d'ailleurs, elle n'a plus besoin de prendre le médicament et à notre dernier examen de sang, elle affirmait être tout à fait bien. Les céphalées ont presque complètement disparu. Elle se sent comme rajeunie, ne souffre plus d'aucune douleur spontanée, n'a plus des bouffées de chaleur. Les règles, disparues pendant une année, sont réapparues. Nous avons eu de ses nouvelles le mois passé et la malade nous raconte être toujours très bien et pouvoir de nouveau travailler comme avant sa maladie.

Observation 2.

D. E., agriculteur, 60 ans.

12 juin 1930 :	Globules rouges . . .	6.500.000
	Hb	110 %
	Globules blancs . . .	8.500
	Valeur globulaire . . .	0,85 %

16 juin : On commence le traitement à la phénylhydrazine : 0,10 gr. par jour.

21 juin :	Erythrocytes	6.050.000
	Hb	110 %
	Leucocytes	8.000
	Valeur globulaire	0,96.

On donne à partir de ce jour 0,20 gr. de phénylhydrazine par jour.

24 juin :	Globules rouges	5.800.000
	Hémoglobine	110 %
	Valeur globulaire	0,94

Le malade supporte très bien le traitement.

26 juin :	On interrompt le traitement à la phénylhydrazine.	
	Globules rouges	6.300.000
	Hémoglobine	115 %
	Globules blancs	0,91.

30 juin :	Erythrocytes	6.300.000
	Hémoglobine	115 %
	Leucocytes	8.000
	Valeur globulaire.	0,91

On redonne 0,20 gr. de phénylhydrazine par jour.

3 juillet :	Erythrocytes	5.600.000
	Hémoglobine	100 %
	Leucocytes	11.500
	Valeur globulaire.	0,91

On interrompt le traitement à la phénylhydrazine.

7 juillet :	Erythrocytes	5.190.000
	Hémoglobine	110 %
	Leucocytes	9.180

10 juillet :	Erythrocytes	4.700.000
	Hémoglobine	100 %

Nous voyons donc baisser, malgré l'interruption du traitement, le taux des érythrocytes, ce qui parle en faveur de l'action cummulative de ce médicament.

Observation 3.

A. H., 55 ans.

Ce malade, qui présente une forte polyglobulie, datant de l'année 1927, a été traité à trois reprises par la phénylhydrazine.

Premier essai, 8 juin 1930 :

Globules rouges	7.875.000
Hémoglobine	115 %
Globules blancs	11.025

Le 17 juin 1930, on commence le traitement à la phénylhydrazine (0,05 gr.).

Du 10 au 25 juin 1930, on donne au malade chaque jour 0,10 gr. de phénylhydrazine, qui est très bien tolérée.

25 juin 1930 : Erythrocytes	7.247.625
Hémoglobine	110 %
Leucocytes	11.600

Du 26 au 29 juin, on donne 0,15 gr. de phénylhydrazine par jour.

Le 29 et le 30 juin, on augmente la dose à 0,20 gr. de phénylhydrazine par jour.

1 juillet 1930 : On arrête la phénylhydrazine.

Erythrocytes	8.200.000
Hémoglobine	115 %
Leucocytes	11.500

Ce premier essai thérapeutique n'a donné aucun résultat.

A la fin de l'année 1930, le même malade a été traité comme il paraît avec des résultats satisfaisants, de nouveau à l'aide de la phénylhydrazine.

En janvier 1931, le malade nous est adressé avec une polyglobulie de 6.620.125 globules rouges et un taux d'hémoglobine.

Après un essai thérapeutique infructueux à l'extrait de corticale surrénale, et à la radiothérapie, nous eûmes recours à la phénylhydrazine ; malheureusement sans aucun résultat. Voici quelques chiffres.

Le 8 mars 1931, on commence le traitement à la phénylhydrazine et donne 0,10 gr. de cette drogue chaque jour.

A ce moment, le status sanguin donne :

Erythrocytes	8.785.000
Hémoglobine	120 %
Leucocytes	7.612

Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutro . . .	75 %
» éosinophiles . . .	3 %
» basophiles . . .	1 %
Lymphocytes	16 %
Monocytes	5 %

Le 19 mars :	Erythrocytes	7.655.500
	Hémoglobine	120 %

Le 21 :	Erythrocytes	6.580.750
	Hémoglobine	110 %
	Leucocytes	6.825

Le 26 :	Erythrocytes	7.122.125
	Hémoglobine	105 %

Un autre moyen thérapeutique peu répandu, mais auquel Höglér doit quelques bons résultats, consiste dans le traitement au **radium**. Il a été préconisé avant Höglér par d'autres auteurs (Rosenfeld, Dantwitz).

Voici une observation de Höglér :

Il s'agit d'un cas grave d'érythrémie. Les érythrocytes montaient, avant le traitement radiothérapique, à plus de 12 millions, tandis que les chiffres des leucocytes et plaquettes sanguines étaient sensiblement normaux. Avant l'irradiation on trouvait des normoblastes dans le sang circulant. Des irradiations instituées à plusieurs reprises et à des intervalles plus ou moins longs avaient toujours un succès prompt. De cette sorte, il était possible d'influencer favorablement les rechutes répétées et de tenir le malade pendant à peu près neuf ans dans un état de bien-être et d'aptitude au travail relatifs. Aussi le nombre des érythrocytes fut abaissé par ce traitement jusqu'à des chiffres normaux, état qui persistait des mois après l'arrêt du traitement. On ne connaît aucun cas dans la littérature présentant une intensité pareille des symptômes morbides et pouvant être sauvé pendant si longtemps. En ce qui concerne la technique, l'auteur irradie le plus possible les os et arrive à la certitude que l'irradiation du foie et de la rate par contre est inutile.

Les bons résultats passagers qu'on obtient par le traitement aux rayons X dans les leucémies, ont fait espérer à plusieurs auteurs qu'ils amélioreraient les polyglobulies par le même moyen. L'irradiation fut tout d'abord localisée exclusivement à la rate et en 1904 Vaquez rapporte des insuccès de ce procédé. Begg et Lutembacher ont même vu une action nuisible, c'est-à-dire une augmentation des chiffres globulaires. En 1905 Gaisböck, en 1908 Pancoast ont publié à leur tour des observations de malades traités sans résultat par l'irradiation splénique.

Böttner rapporte en 1909 l'histoire d'un malade chez lequel 39 irradiations de la rate n'avaient pu changer ni la grandeur de la rate ni le taux des globules rouges. Plus tard, quelques auteurs ont noté un succès passager, se marquant par une baisse moyenne des globules rouges et une diminution de la splénomégalie. Toutes les observations montrent en règle générale, l'échec de l'irradiation splénique.

Or, depuis que Parkinson, en 1912, a préconisé la *radiothérapie des os longs*, celle-ci est devenue le traitement par excellence de la maladie de Vaquez. Parkinson et, dans la suite une foule d'auteurs, relatent des succès de la radiothérapie. Gaisböck a observé que la baisse des globules rouges et de l'Hb pendant l'irradiation se fait lentement, mais persiste quelques semaines encore après la dernière séance de rayons. Les valeurs leucocytaires donnent des indices importants. On peut, déjà à un moment où la diminution des globules rouges et de l'Hb est encore peu prononcée, noter une leucopénie; par exemple 2.500 leucocytes dans un cas de Forscbach et Böttner. Dans ce stade il est indiqué d'arrêter la radiothérapie jusqu'à ce que le taux des leucocytes se relève.

Böttner a employé ou l'irradiation exclusive des os longs ou l'irradiation combinée de la rate et des os longs. La rate est irradiée par des doses excitatrices de la fonction hémolytique, tandis que la moelle osseuse reçoit des doses qui inhibent sa fonction. Lüdin, de Bâle, préconise l'irradiation méthodique à fortes doses de tous les os du squelette, sans irradier la rate.

Hofheinz donne les résultats obtenus chez 14 polyglobuliques traités par les rayons X. Chez 12 des 14 malades l'irradiation avait pour effet une baisse définitive des érythrocytes. 5 de 8 malades, en observation pendant deux ans et demi, restaient complètement libres de symptômes subjectifs. (Pasquier, Rouquès, Salomon et Bordin recommandent l'irradiation

des os longs et de la rate aussi dans les polyglobulies secondaires (ou érythrocytoses). Ils publient quatre cas de ce genre : personnes âgées avec sclérose pulmonaire, insuffisance cardiaque, avec tuberculose et sclérose pulmonaires. L'irradiation entraînait une diminution d'une cyanose pourtant prononcée et de la dyspnée, ainsi que du nombre des globules rouges.

Böttner, par de multiples observations, arrive à la conclusion suivante : « A la question de savoir si, en réalité, on peut guérir des polyglobuliques par les rayons X, je dois répondre affirmativement, par contre je ne pourrai confirmer que chaque cas de maladie de Vaquez puisse être amené à la guérison par la radiothérapie des os longs.

Nous avons pu observer un cas de polyglobulie intense (9.973.000 de globules rouges), ayant été traité sans succès pendant quatre semaines par des rayons X. Or, ce même malade se montrait rebelle à tout autre traitement (phénylhydrazine, extrait d'écorce de surrénale).

Par contre un autre malade a été amélioré dans un court délai.

11 mai 1929. *Examen de sang :*

Erythrocytes	7.450.000
Hémoglobine	115 %
Leucocytes	6.362
Viscosité	9 $\frac{1}{2}$
Coagulabilité	6 $\frac{1}{2}$

On commence le même jour l'irradiation des os longs et du sternum.

25 mai 1929 : Erythrocytes	5.595.000
Leucocytes	6.800

28 juin 1929 : Erythrocytes	5.400.000
Leucocytes	7.200

4 sept. 1929 : Erythrocytes	4.800.000
Leucocytes	6.850

Nous avons revu le malade le 12 novembre 1929 et avons constaté : diminution des symptômes subjectifs. Encore légère érythrose.

Examen du sang.

Erythrocytes	5.400.000
Hémoglobine	85 %
Leucocytes	12.600

Un nouvel examen du sang fait en février 1931 révélait un état sanguin normal et un bien-être parfait du malade.

CONCLUSIONS

Nous venons de passer en revue les problèmes que pose la maladie de Vaquez aussi bien dans le domaine de son étiologie que dans celui de son traitement.

Nous avons déjà résumé les diverses opinions tendant à expliquer la pathogénie de l'affection (page 65), dont aucune encore ne peut éclairer de façon satisfaisante un mécanisme fort complexe et obscur.

La thérapeutique se ressent de cette incertitude, et si après avoir envisagé les différents traitements proposés, nous essayons de résumer l'impression qui se dégage de notre étude, nous devons reconnaître que seule la médication symptomatique apporte des succès certains.

Parmi les agents employés, la phénylhydrazine doit être mise au premier plan, son maniement est relativement facile, quoique son emploi entraîne une surveillance constante du malade.

Les cas qui se montrent résistants à la phénylhydrazine sont justifiables de la radiothérapie osseuse.

Il ne faudrait cependant pas repousser de prime abord l'idée directrice de traitements tels que l'administration d'écorce surrénale (Stephan) qui, s'ils ne sont pas constants dans leurs résultats, n'en restent pas moins d'une grande importance dans la discussion pathogénétique de la polyglobulie essentielle.

Certains auteurs, nous l'avons vu, voient à l'origine de l'affection des troubles de la régulation neuro-végétative, d'autres pensent qu'il doit exister un centre nerveux cérébral, tenant sous sa dépendance la composition figurée du sang. Ce que contiennent de vrai ces hypothèses, des recherches ultérieures nous le diront peut-être, mais le fait seul de la diversité de ces conceptions doit nous engager à fouiller de plus près l'action des thérapeutiques nouvelles. C'est ainsi que peu à peu on dégagera de ces indications la pathogénie et le traitement causal de la maladie de Vaquez.

BIBLIOGRAPHIE

ABDERHALDEN und KÆSKE : Arch. f. Physiol. 216, 1922. — AMBARD und FIESSINGER : Arch. de méd. exp. et d'anat. path., mars 1907, N° 2. — ASKANAZY : Sang 4. 1930. — ASCHER : Klin. Monatsbl. f. Augenheilk., Sept. 1913. — AUBERTIN : Arch. des mal. du cœur, des vaiss. et du sang, 2 février 1913. — AUSTONI : Accad. di Padova 1910.

BAYLE M. : Presse Méd. 23 sept. 1925. — BIEGER : Méd. Gesell., Bochum, 26 sept. 1928. — BLASCHY ROMAN : Münchn. med. Wehschr. 1929. — BLUMENTHAL : Arch. de méd. et d'anat. path. 1907, N° 5. — BÆTTNER : Dtsch. med. Wehschr. 1920. N° 3. — 2. 1921, N° 27. — Fortschr. der Med. 1921, N° 13. — BRANDL : Münchn. med. Wehschr. 1929, II. — BRIEGER et FORSCHBACH : Klin. Wehschr. 1922, N° 17. — BROEKBANK, THOMAS WILLIAM : Dtsch. med. Wehschr. 1929, 1.

CAUTLEY : Lancet, 25 avril 1908. — CHAUFFARD et TROISIER : Bull. et mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris, 14 mars 1913. — COMINOTTI : Wien. klin. Wehschr. N° 39, 1900. — COYON et CLOP : Soc. Méd. des Hôp., janvier 1927. — CURSHMANN HANS : Med. Klin. 1919, N° 2, Med. Klin. 1923, N° 15.

DECASTELLO : Mitt. d. Ges. f. inn. Med. und Kinderheilk., Wien, 1912, N° 9. — DOLL et ROTHSCHILD : Klin. Wehschr. 1922, N° 52, Page 2580. — DUBOIS M. : Biochem. Zschr. 82.

ENGELKING : Klin. Monatsbl. f. Augenheilk. Bd. 67, dtsch. med. Wehschr. N° 41. 1910. — EPPINGER : Berlin, Julius Springer, 1920. — EPPINGER und KLOSS : Therap. Monatsh. 1918.

FORSCHBACH : Berl. klin. Wehschr. N° 44, 1919. — FREUND : Münchn. med. Wehschr. 1919, N° 3, Seite 84. — FRIEDEMANN und DEICHER : Klin. Wehschr. 1929.

GAISBØCK : I. Ergebn. d. inn. Med. und Kinderheilk., Bd. 21, 1922. 2. Klin. Wehschr., Berlin, 9 April 1929, N° 15. — GAZZOTTI : Cuore e circolazione, 14 janvier 1930. — GHIRON : Haematologica 1922, N° 2. — GORDON : Ztschr. f. klin. Med. Bd. 61, 1 u. 2. — GUINON, RIST et SIMON : Bull. et mém. de la Soc. Méd. des Hôpit. de Paris 1904. — GUGLIELMO : Fol. med. 1920.

HAY and EVANS : Quarterly Journ. Med. Oxford, 1929, 12, page 167. — HIRSCHFELD : Berl. klin. Wehschr., 1907, N° 41, page 1302. — Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten, Bd. 4, Heft 2, Marhold 1912. — HITZENBERGER K. u. TUCHFELD F. : Klin. Wehschr. Berlin, Juni 1929. — HOFF F. : Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk., 1928. — HOFHEINZ : Dtsch. Arch. f. klin. Med., 163, 1929. — HÆGLER : Arch. f. inn. Med., Wien, Bd. 4, 1922. — Klin. Wehschr. 1 Nov. 1930. — HOLLÆNDER : Ref. klin. Wehschr. 1924, page 760. — HÆRDER : Med. Klin., N° 8, 1911.

JAGIC : Wien. klin. Wehschr., 30 Oktober 1930. — JACOEL : Bull. et mém. de la Soc. des Hôpitaux de Paris 1917.

KÆHLER : Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 1929. — KORANYI : 16. internat. Aerztekongress, Budapest 1919. — KÆSTER : Münchn. med. Wehschr., N° 22 u. 23, 1906. — KRATZEISEN : Virchow's Arch. f. path Anatomie u. Physiol. u. f. klin. Med., Bd. 244. — KUMBHAAR, WILSON et GARLICH : Amer. Journ. of Physiol., octobre 1929, tome 90, N° 2, page 422. — KUTTNER : Berl. klin. Wehschr., N° 4, 1912.

LAUDA : Ergebn. inn. Med. 34, 1928. — LEFAS : thèse de Paris, 1903. — LE SOURD et PAGNIEZ : Cpt. rend. des séances de la Soc. de Biol., tome 68. — LICHTWITZ : Kongress f. Verdauungs- u. Stoffwechselkrt., Amsterdam, 1928. — LICHTWITZ et FRANCKE : Klin. Wehschr., 1928. — LOMMEL : Münchn. med. Wehschr., N° 6, 1908. — Dtsch. Arch. f. klin. Med., Bd. 87 u. 92. — LUCIEN M., PARISOT J. et RICHARD G. (Nancy) : Traité d'Endocrinologie, 1929. — LUEDIN : Strahlentherapie, Bd. 10 u. Ztschr. f. klin. Med., Bd. 84. — LUTEMBACHER : 1. Journ. de Physiol. et de Path. Gén., 1912. — 2. Masson et C^{ie}, Paris, 1914. — 3. Fol. haemat., Origin. Bd. 14, page 73. — 4. Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôpit. de Paris, 14 mars 1913.

MAXIMOW : Mork. Med. J. 9, 1929. — MINOT et BUCKMANN : Americ. Journ. of the Med. Sciences 1923, page 469. — MONRO and TEACHER : Lancet, 12 avril 1913. — MORAWITZ : Münch. med. Wehschr., 1922, N° 48. — Med. Ges., Leipzig, 4 déc. 1928. — MOSSE : Dtsch. med. Wehschr. N° 52, 1907. — Berl. med. Ges., Ref. Berl. klin. Wehschr., 1921, page 551. — MOUZON : Presse méd., 12 février 1930.

NEUDA : 1. Klin. Wehschr. 1922, page 1338. — 2. Klin. Wehschr. 1924, page 1134. — NIPPERDEY : 1. Dtsch. med. Wehschr., 7 sept. 1928. — 2. 28 juin 1929, page 1085.

ORLOWSKI : Progr. méd., 9 mars 1912. — OSLER : 1. Amer. Journ. of med. science, august 1903. — 2. Lancet, 18 janvier 1908. — OVERY : Lancet 1, 15 févr. 1930.

PAGNIEZ, LE SOURD et BEAUJARD : Arch. des mal. du cœur, des vaiss. et du sang, 1913. — PAGNIEZ Ph., ROUQUÈS L. et BARDIN F. : Presse méd. 1930, tome 1. — PARKINSON : Lancet, 23 nov. 1912. — PEL : Kongr. f. inn. Med. 1907. — PICK : Wien klin. Wehschr. N° 26, 1912. — PLAVINSKY : Klinitschzhaia Medizina, tome 7, 1929. — PÆLZL : Wien. klin. Wehschr. N° 7, 1910.

RECKZEH : Ztschr. f. klin. Med. Bd. 57. — RYDGAARD : Dänisch Ref. Fol. haemat. Bd. 22, page 136. — ROSENGART : Mitt. aus den Grenzgeb. der Med. und Chirurgie, Bd. 11. — RUSSEL : Lancet, déc. 1906.

SAUNDBY : Brit. Med. Journal, 18 mai 1907. — SCHLESINGER : Arch. f. exper. Path. u. Pharmak. Bd. 13. — SENATOR : Polycythaemie und Plethorra, Berlin 1911. — Ztschr. f. klin. Med., Bd. 60 H. 5 u. 6. — SHAPINO et FRANKEL : Endocrinology, tome 9, N° 6, nov.-déc. 1925, page 472. — SOULA C. et TAPIE J. : La Vie Méd., 25 déc. 1929, page 1303. — STAEHLIN : Berl. klin. Wehschr., N° 3, 1911. — STEPHAN RICHARD : Klin. Wehschr. 1930, tome 9, N° 23, 7 juin 1930. — STRASSBURGER : Therap. Halbmonatshefte 1921, page 777.

TASCHENBERG : Dtsch. med. Wehschr., 1921, N° 27, page 774. — TROISIER : Cpt. rend. des Sciences de la Soc. de Biol., 27 mai 1911. — TÜRK : Wien. klin. Wehschr., N°s 6 et 7, 1904.

ULLMANN : Sitzung d. Ges. d. Aerzte i. Wien, 24 juin 1927.

VAQUEZ : 1. Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris, page 579, 1899. — 2. Cpt. rend. des Séances de la Soc. de Biol., 7 mai 1892. — 3. Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris, 25 janvier 1895. — VAQUEZ et LAUBRY : Soc. Méd. des Hôp., 22 juillet 1904. — VAQUEZ et Mouquin : Acad. de Méd., 7 mai 1929.

WEBER et BODE : Med. Press. London 1927, vol. 175, page 174. — WEBER et DARNER : Dtsch. Arch. f. klin. Med., Bd. 102. — PARKES WEBER : 1. Med.-chirurg. trans., London, vol 88, 2. Lancet N° 24, 1906. — PARKES WEBER and WATSON : Clin. soc. trans. vol. 37. — WEIGELDT : Dtsch. med. Wehschr. N° 41, 1921. — WEINTRAUD : Ztschr. f. klin. Med., Bd. 55. — WHIPPLE G. H. et ROBSCHIEDT-ROBBINS F. S. : Amer. Journ. of Physiol., avril 1927, tome 80. — WINTER : I. J. D. Breslau. 1907. 2. Med. Klin. N° 27, 1908.

